

**MEDIZINISCHE FOLGEN DER GASEXPOSITION
VOM 2. / 3. DEZEMBER 1984 IN BHOPAL , INDIEN**

DIPL. RER. NAT RALPH - JÜRGEN SCHOENHEINZ

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0024

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Vorstand : PROF. DR. MED. W. SPANN

MEDIZINISCHE FOLGEN DER GASEXPOSITION
VOM 2./3. DEZEMBER 1984 IN BHOPAL, INDIEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

DIPL.RER.NAT. RALPH-JÜRGEN SCHOENHEINZ

aus

Hamburg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. L. v. Meyer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Spann
Prof. Dr. G. Fruhmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 02. 1987

Ich möchte all denjenigen ganz herzlich danken, die mich so ehrlich und tatkräftig unterstützt haben. Ohne ihren Einsatz wäre diese Arbeit gewiß nicht zustandegekommen.

Besonderer Dank geht an Dr. M. Daunderer für seine unkomplizierte Hilfe bei der Organisation einer Reise nach Bhopal sowie an PD Dr. L. v. Meyer für die abschließende Betreuung der Arbeit und fachliche Beratung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Persönliche Vorbemerkungen	1
BESTANDSAUFNAHME	
I. Ort des Geschehens	5
A. Die betroffenen Gebiete	5
B. Medizinische Einrichtungen	6
C. Produktion bei UNION CARBIDE	7
II. Die Katastrophe	9
A. Nächtliche Massenflucht	9
B. Medizinische Versorgung in der Akutphase	10
1. Allgemeines	10
2. Einzelne therapeutische Maßnahmen	11
C. Ausbreitung des Gases	14
D. Zahl der Toten und Verletzten	14
E. Zusammensetzung des Gases	15
III. Symptomatik und pathologische Befunde	17
A. Atemorgane	17
1. Symptomatik	17
a) <i>Klinisches Bild</i>	17
b) <i>Apparative Untersuchungen</i>	19

	Seite
2. Pathologische Befunde	22
a) <i>Makroskopisch</i>	22
b) <i>Lichtmikroskopisch</i>	22
B. Augen	23
1. Symptomatik	23
2. Pathologische Befunde	24
C. Nervensystem	24
1. Neurologische Symptomatik	26
2. Neuropsychologische und psychiatrische Symptomatik	27
3. Pathologische Befunde	28
a) <i>Makroskopisch</i>	28
b) <i>Lichtmikroskopisch</i>	28
c) <i>Elektronenmikroskopisch</i>	28
D. Blut	28
1. Farbe	28
2. Hämatokrit	29
3. Zyanide	29
4. Thiozyanat	30
5. Carboxyhämoglobin	31
6. Carbamylierte Proteine	32
7. Antikörper	32
E. Herz	33

	Seite
F. Gastrointestinaltrakt	33
1. Symptomatik	33
2. Pathologische Befunde	34
G. Leber	34
H. Niere	35
I. Haut	35
J. Fortpflanzung	38
1. Reproduktionssystem	36
a) Weibliches Reproduktionssystem	36
b) Männliches Reproduktionssystem	37
2. Aborte, Totgeburten, Frühgeburten	38
3. Laktation	38
4. Mißbildungen	39
IV. Medizinische Versorgung in der Zeit unseres Aufenthaltes	40
A. Allgemeine Eindrücke	40
B. Behandlungsorte	41
C. Therapeutisches Vorgehen	42
D. Einzelne therapeutische Maßnahmen	43
1. Corticosteroide	43
a) Systemische Corticosteroide	43
b) Corticosteroide als Aerosol	44
2. Theophyllinderivate	44
3. Antibiotika	45
4. Natriumthiosulfat	45

	Seite
5. Hustensäfte	47
6. Vitaminpräparate	47
7. Physiotherapie	47
8. Rehabilitation	48
D. Bürgerinitiativen und unabhängige Hilfsorganisationen	48
E. Hilfe von UNION CARBIDE	49

DISKUSSION

I. Das ausgetretene Gas	51
A. Zusammensetzung des Gases	51
1. Methylisocyanat	51
2. Restinhalt des Tanks 610	52
a) Isozyanursäurederivate	52
b) Methylamine	52
c) Anorganische Substanzen	53
3. Phosgen	53
4. Blausäure und Kohlenmonoxid	54
5. Nitrosegase	54
B. Ausbreitung des Gases	55
II. Krankheitsbilder	56
A. Atemwege und Lunge	56
1. Akute Veränderungen	57
a) Bronchiospastik und Lungengefäß- konstriktion	57

<i>b) Nekrotische Veränderungen an Trachea, Bronchien und Bronchiolen</i>	58
<i>c) Akutes Lungenemphysem</i>	59
<i>d) Toxisches Lungenödem</i>	59
<i>e) Sekundärpneumonien</i>	61
2. Chronische Veränderungen	62
<i>a) Chronische Bronchitis und Lungenemphysem</i>	63
<i>b) Bronchiale Hyperreaktivität</i>	65
<i>c) Antikörperbestimmungen</i>	65
<i>d) Bronchiolitis obliterans</i>	67
<i>e) Fibrosierende Alveolitis und Lungenfibrose</i>	68
B. Augen	70
C. Nervensystem	72
1. Passagere Bewußtlosigkeit	72
2. Hirnödem	73
3. Toxische Neuropathie	74
4. Toxische Myopathie	76
5. "Posttraumatic Stress Disorder"	76
D. Blut	79
1. Farbe	79
2. Hämatokrit	79
3. Zyanide	80
<i>a) Akute Zyanidvergiftung</i>	80
<i>b) Chronische Zyanidvergiftung</i>	83
4. Thiozyanat	84
5. Carboxyhämoglobin	86

	Seite
6. Carbamylierte Proteine,	87
a) <i>Hämoglobin</i>	87
b) <i>Albumin</i>	89
7. Antikörper	89
E. Herz	89
F. Gastrointestinaltrakt	90
G. Leber	92
H. Niere	92
I. Haut	93
J. Fortpflanzung	94
1. Reproduktionssystem	94
a) <i>Weibliches Reproduktionssystem</i>	94
b) <i>Männliches Reproduktionssystem</i>	95
2. Aborte, Totgeburten, Frühgeburten	96
a) <i>Sauerstoffmangel</i>	97
b) <i>Toxische Einflüsse</i>	97
c) <i>Psychischer Streß</i>	98
d) <i>Falsch positive Fälle</i>	98
3. Laktation	98
4. Mißbildungen	99
K. Kanzerogenität	100
1. Fibrosierende Alveolitis und Karzinom- risiko	100
2. Potentielle Mutagenität von Methyl- isozyanat	100

	Seite
III. Kritik an der medizinischen Versorgung	102
A. Medizinische Versorgung in der Akutphase	102
1. Information	102
2. Koordination	103
3. Einige medizinische Maßnahmen in der Akutphase	104
a) Dekontamination	104
b) Toxisches Lungenödem	105
c) Begleitendes Hirnödem	106
d) Augenverätzungen	107
e) Akute Zyanidvergiftung	108
B. Medizinische Versorgung nach der Akutphase	109
1. Chronische Bronchitis und Lungenemphysem	110
2. Bronchiale Hyperreaktivität	111
3. Fibrosierende Alveolitis und Lungenfibrose	111
4. "Posttraumatic Stress Disorder"	113
5. Chronische Zyanidvergiftung und Natriumthiosulfat	115
IV. Zusammenfassung	116
Schlussbemerkungen	118
Einige Informationsquellen	119
Literaturverzeichnis	122

Persönliche Vorbemerkungen

In der Nacht zum 3. Dezember 1984 ereignete sich in der zentralindischen Stadt Bhopal der bislang folgenschwerste Unfall in der Geschichte der chemischen Industrie. Aus einem halbunterirdischen Vorratstank für Methylisocyanat der Firma UNION CARBIDE war eine größere Menge Gas entwichen. In den angrenzenden Wohngebieten starben Tausende an den direkten Expositionsfolgen, noch weit mehr erlitten schwerwiegende Verletzungen.

Mit Unterstützung des Auswärtigen Amtes in Bonn hatte wenige Tage nach dem Gasaustritt - vom 8. bis 11. Dezember 1984 - der Münchner Internist, Dr. M. DAUNDERER Bhopal besucht (vgl. DAUNDERER 1984). Auf Einladung der WHO folgte der Reise im Februar 1985 noch ein Gespräch von DAUNDERER mit Prof. V. RAMALINGASWAMI, Generaldirektor des INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH (ICMR) in Genf.

Im Anschluß daran gelang es DAUNDERER, über Spendengelder verschiedener pharmazeutischer Firmen¹ an den von ihm geleiteten Verein TOX-CENTER e.V., München, genügend Mittel für eine weitere Reise nach Bhopal bereitzustellen. So konnte ich - in Begleitung von Frau URSULA STEINKOHL - vom 13. März bis 6. April 1985 nochmals nach Bhopal fliegen. Es sollte darum gehen, sich ein möglichst vollständiges Bild der Situation vor Ort zu machen und auszuloten, ob weitere bundesdeutsche Hilfe, dreieinhalb Monate nach dem Ereignis, noch sinnvoll wäre. Im Gepäck hatten wir Literatur zu Isozyanaten und anderen in Bhopal interessierenden Fragestellungen sowie Material und Geräte für zwei kleinere Untersuchungen (s.S. 24 und 44).

1 Die Gelder stammten im wesentlichen von der KARL THOMAE GmbH, GLAXO und VON HEYDEN Chemie, München.

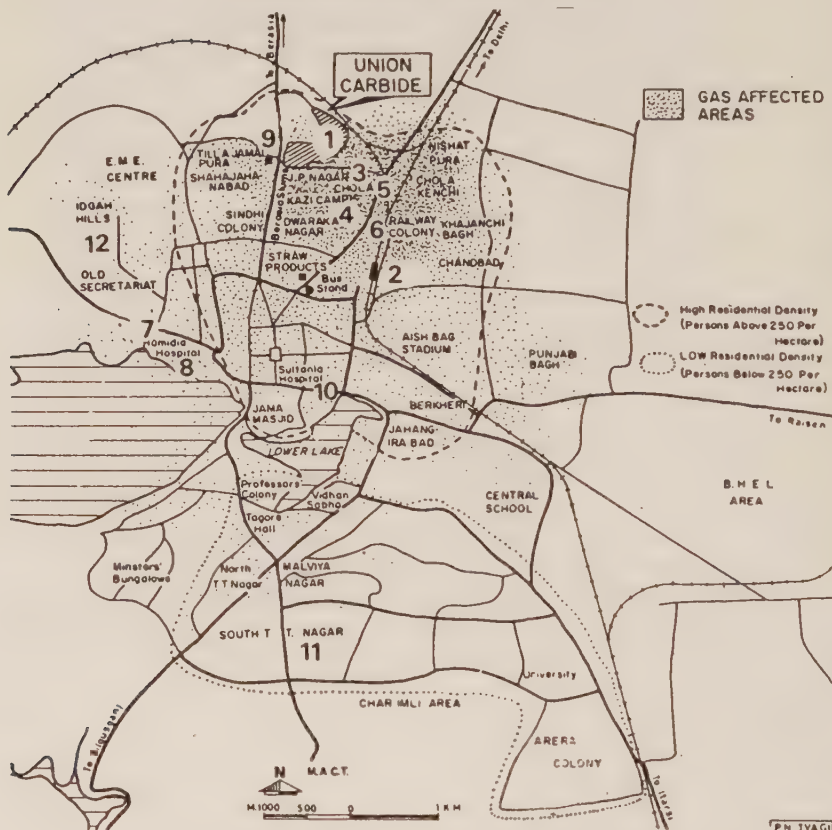
Aus Vorinformationen wußten wir, daß der ICMR besonders interessiert an Nachweismethoden für Zyanide, Thiozyanate (s.S. 30), carbamylierte Proteine und isozyanatspezifische Antikörper (s.S. 32) war. Dies bestätigte sich bei einem am 10. März 1985 von der Deutschen Botschaft in New Delhi vermittelten Gespräch mit RAMALINGSWAMI und anderen Vertretern des ICMR.

Sowohl in New Delhi als auch in Bhopal existierten recht unterschiedliche Auffassungen bezüglich anzunehmender Pathomechanismen und daraus abzuleitender Therapiemaßnahmen. Die Frage, ob Überlebende in Bhopal an einer chronischen Zyanidvergiftung litten, die es mit Natriumthiosulfat zu behandeln gelte, hatte zur Spaltung der Ärzteschaft geführt.

Es soll das Ziel der vorliegenden Arbeit sein, der Klärung toxikologischer Zusammenhänge in Bhopal näherzukommen und daraus Schlußfolgerungen für die weitere Versorgung der Überlebenden zu ziehen. Dazu erscheint es sinnvoll, die in Bhopal beobachtete Symptomatik systematisch mit bekannten Vergiftungsbildern aus der toxikologischen Literatur zu vergleichen.

BESTANDSAUFNAHME

Abb. 1 Stadtplan von Bhopal.
Verändert nach Bhopal - The state of the environment.
EKLAVYA E1/208 Area Colony, Bhopal



- | | | | |
|---|-----------------------|----|------------------------|
| 1 | UNION CARBIDE, Bhopal | 7 | GHANDI MEDICAL COLLEGE |
| 2 | Bahnhof | 8 | HAMIDIA HOSPITAL |
| 3 | J.P. Nagar | 9 | '30-BED-HOSPITAL' |
| 4 | Kazi Camp | 10 | SULTANIA-FRAUENKLINIK |
| 5 | Chola | 11 | JAIPRAKASH HOSPITAL |
| 6 | Railway Colony | 12 | TP HOSPITAL |

I. ORT DES GESCHEHENS

A. Die betroffenen Gebiete

Bhopal, mit rund 800.000 Einwohnern, ist Hauptstadt des zentralindischen Bundesstaates Madhya Pradesh. Das Chemiewerk UNION CARBIDE Bhopal (1), 50,9prozentige Tochter des US-amerikanischen Konzerns UNION CARBIDE, liegt am nördlichen Stadtrand, nur etwa 1500 m vom belebten Bahnhof (2) entfernt. Südlich, unmittelbar an das Werk angrenzend, waren in den letzten Jahren die Siedlungen J.P. Nagar (3) und Kazi Camp (4) entstanden, die zusammen mit den Stadtteilen Chola (5) und Railway Colony (6) zu den am stärksten betroffenen Gebieten gehörten.

Die Häuser dort sind meist fensterlose Hütten aus Lehm oder Holz (Abb. 2). Vielfach bestehen sie nur aus einem einzigen oder zwei Räumen ohne nach außen verschließbare Türen.

Abb. 2 Straße in J.P. Nagar



Die Verdienste lagen in J.P. Nagar laut MFC-Studie (s.S. 119) vor der Gaskatastrophe bei über 46 % der Arbeitenden unter 4 Rupien pro Tag.

Die ausgeübten Tätigkeiten streuten stark und umfaßten selbständige Handwerker, Bau- oder Transportarbeiter bis zu Aushilfskräften und Tagelöhnern. Etwa jeder Fünfte der arbeitenden Bevölkerung von J.P. Nagar hatte keine Ausbildung. Die Gaskatastrophe brachte für 65 % der Überlebenden einen Verdienstausschlag um durchschnittlich 50 % (MFC-Studie).

Viele waren in der Folgezeit gesundheitlich nicht mehr in der Lage, ihrer einstigen Tätigkeit nachzugehen.

Nachdem Anfang 1985 offizielle Nahrungsmittelhilfen (Milch, Öl, Weizen) ausliefen, konnte sich nurmehr jeder zweite Bewohner in den betroffenen Gebieten mehr als eine Mahlzeit pro Tag leisten (MFC-Bulletin 114).

Der in Bhopal arbeitende Inder R.N. KUMAR schrieb im April 1986 in einem Projektvorschlag an den CITIZENS RELIEF AND REHABILITATION TRUST, daß es insbesondere an vitaminreichen Grundnahrungsmitteln wie Milch, Butter und Eiern fehle. Er sah einen Zusammenhang zwischen der Zunahme von Infektionskrankheiten und dem zunehmend schlechteren Ernährungszustand in den betroffenen Gebieten.

B. Medizinische Einrichtungen

Vor der Katastrophe existierte in Bhopal eine Reihe größerer und kleinerer Regierungskrankenhäuser. Am bekanntesten war das 1200 Betten fassende HAMIDIA HOSPITAL (8), das als Universitätskrankenhaus direkt dem benachbarten GANDHI MEDICAL COLLEGE (7) angeschlossen ist. Der Vizedekan des GANDHI MEDICAL COLLEGE, Prof. N.P. MISRA, war zugleich Chefarzt für Innere Medizin am HAMIDIA HOSPITAL. Daneben gab es das T.P. HOSPITAL (12), das JAIPRAKASH HOSPITAL (11) und die SULTANIA-Frauenklinik (10), in der täglich etwa 30 Geburten stattfanden.

Rund zwei Monate nach der Katastrophe richtete man zusätzlich ein kleines Krankenhaus unmittelbar neben UNION CARBIDE ein ("30-BED-HOSPITAL", s.S. 41).

Neben den offiziellen Krankenhäusern gab und gibt es in Bhopal eine Unzahl privater "clinics". Sie bestehen meist aus einem einzigen Raum, in dem ein "general practioner" ambulant Patienten behandelt. Zum Einsatz kommt alles, was die Medizin zu bieten hat: Antibiotika und Cortisonpräparate ebenso wie Ayurveda und klassische Homöopathie nach Samuel Hahnemann.

Die Kenntnisse des Arztes sind dort sehr unterschiedlich, nur die wenigsten haben ein Universitätsstudium absolviert. In der Regel wird das Wissen vom Vater auf den Sohn "vererbt".

Im Unterschied zu den Regierungskrankenhäusern, wo die Behandlung kostenlos ist, muß der Patient in privaten "clinics" in bar bezahlen und sich die verschriebenen Medikamente in der Apotheke selbst besorgen. Die Verkäufer scheinen allerdings kaum je über die Eigenschaften der verkauften Präparate informiert zu sein, sondern nur über deren Preis.

C. Produktion bei UNION CARBIDE

Man stellte bei UNION CARBIDE, Bhopal, vor allem SEVIN (Carbaryl) her, ein Insektizid der Carbamatreihe, geringe Mengen an Butylphenylmethylcarbamat und TEMIK (Aldicarb, NEW SCIENTIST vom 13. Dezember 1984), daneben Methylisozyanat, $\text{CH}_3\text{-NCO}$, und 1-Naphtol. 1976 hatte UNION CARBIDE, Bhopal, die offizielle Genehmigung erhalten, Methylisozyanat selbst aus Monomethylamin und Phosgen herzustellen. Als Lösungsmittel verwendete man bei der Reaktion Chloroform, CHCl_3 , das durch fraktionierte Destillation zum großen

Teil zurückgewonnen wurde. Das benötigte Phosgen synthetisierte man seit 1980 aus Kohlenmonoxid und Chlorgas. Letzteres sowie 1-Naphtol, Monomethylamin und Chloroform wurden in Containern von anderen indischen Chemiewerken gekauft (UNION CARBIDE 1985/1).

Seit 1982 war das Geschäft mit Carbamaten rückläufig, was die Unternehmensleitung veranlaßte, die Zahl der Beschäftigten von ursprünglich fast 1000 auf 650 zu reduzieren.

Nicht zuletzt diese personelle Unterbesetzung führte zur Vernachlässigung der Betriebssicherheit (URG-Berichte, S. 120). Vorhandene Sicherheitseinrichtungen wie z.B. Rieselturm oder Abflammturm waren für zu geringe Kapazitäten ausgelegt und zum Zeitpunkt des Gasaustritts nicht in Betrieb. Seit Erscheinen eines Artikels des Journalisten BHANDARI im Bombayer Magazin "PRANCHAND" am 30. Dezember 1982 war öffentlich bekannt, daß von dem Werk in Bhopal eine erhebliche Gefahr ausging. Da weder die Regierung von Madhya Pradesh noch UNION CARBIDE in Indien oder USA aus den vielen Vorwarnungen Konsequenzen zogen, lag es nahe, das Ereignis am Morgen des 3. Dezember 1984 als Endpunkt einer "Kausalkette des Störfalls" (FRANKFURTER RUNDSCHAU vom 13. August 1985) zu betrachten.

II. Die Katastrophe

A. Nächtliche Massenflucht

Augenzeugen berichteten von einer weißlichen Wolke über dem Werksgelände von UNION CARBIDE in der fraglichen Nacht. Später seien Straßenlaternen in betroffenen Gebieten wie von starkem Nebel verdunkelt worden (EKLAVYA 1985). Während unseres Aufenthaltes in Bhopal fanden wir das Gelände von UNION CARBIDE jede Nacht von weißem, grellen Scheinwerferlicht erleuchtet, so daß man eine Wolke darüber gut hätte erkennen können.

In J.P. Nagar erzählte uns ein Arbeiter von UNION CARBIDE, der in der Nacht mit tränenden Augen aufgewacht war, er habe zunächst gedacht, es sei wieder eines der gewöhnlichen Methylisozyanat-Lecks, und habe sich nicht weiter gesorgt. Als dann die Symptome stärker wurden, hätte er Fenster und Türen abgedichtet, sich ruhig hingesetzt und ein nasses Tuch vor den Mund gehalten. Obwohl er im Zentrum des besonders stark betroffenen Areals wohnte, blieb er von Symptomen weitgehend verschont.

Anscheinend waren jedoch nur Mitarbeiter von UNION CARBIDE hinreichend informiert, was im Fall ausströmenden Gases zu tun sei. Die meisten anderen flüchteten panikartig aus Häusern und Hütten. Augenzeugen berichteten von einem unglaublichen Gedränge, bei dem Fallende von Nachkommenden überannt wurden. Motorisierte Fahrzeuge hätten reihenweise Fußgänger überfahren (ONLOOKER vom 8. Dezember 1984). Hunderte von Autorikshas, Taxis und Lastwagen wären im Einsatz gewesen, angeblich auch Militärfahrzeuge (FREE PRESS JOURNAL vom 14. Dezember 1984). Private Autos existierten in den stark betroffenen Gebieten fast nicht. Nur Regierungsbeamte, Funktionäre und besser gestellte Personen konnten die Stadt auf diese Weise verlassen. Die meisten jedoch flüchteten zu Fuß. Kaum einer blieb in seiner Hütte, wie eine Umfrage in J.P. Nagar ergab (MFC-Studie, S. 119).

Gegen 2.30 Uhr hatten etwa 4000 das HAMIDIA HOSPITAL erreicht und schon 90 Minuten später belagerten unzählige von Flüchtlingen das Distriktkrankenhaus in Sehore, 37 km von Bhopal entfernt (NAI DUNIYA vom 4. und 15. Dezember 1984). Die ländliche Bevölkerung mied die Flüchtlinge häufig unterwegs - aus Angst vor Kontamination.

Man versuchte anscheinend, der Gaswolke durch Flucht in Windrichtung zu entkommen. Jedenfalls hörten wir von keinen Zielorten, die in nord-nordwestlicher Richtung, aus der das Gas kam, zu finden waren.

Gegen 5.00 Uhr morgens gab die Polizei bekannt, das Gas habe sich verzogen und es drohe keine Gefahr mehr. Das Trinkwasser sei weitgehend sicher und nicht betroffen (GOVERNMENT OF MADHYA PRADESH 1985, INDIAN EXPRESS vom 4. Dezember 1984).

B. Medizinische Versorgung in der Akutphase

1. Allgemeines

Laut Aussage von Dr. SHAIKH, einem der drei in der Katastrophennacht diensthabenden Ärzte, kam der erste Patient mit Augenbeschwerden um 1.15 Uhr ins HAMIDIA HOSPITAL. Er habe daraufhin Dr. LOYA, leitender Werksarzt von UNION CARBIDE, Bhopal, angerufen und nach Art des Gases sowie weiterem therapeutischen Vorgehen befragt. Dieser habe gesagt, das Gas sei nicht giftig und er solle dem Patienten ein nasses Tuch um die Augen legen (NAI DUNIYA vom 15. Dezember 1984).

Kurze Zeit später herrschten im HAMIDIA HOSPITAL chaotische Verhältnisse: Über 4000 fast blinde, in Sauerstoffnot röchelnde Patienten gegenüber einer Handvoll unvorbereiteter Ärzte und einiger Medizinstudenten, die man aus den umliegenden Wohnheimen geholt hatte. Die eingesetzten Helfer mußten mit geröteten Augen und Atemschwierigkeiten bald

selbst ausgewechselt werden (THE TIMES OF INDIA vom 4. Dezember 1984). Ein Katastrophenablaufplan oder organisierte Rettungsketten waren nicht vorhanden. Die medizinische Versorgung konzentrierte sich weitgehend auf Krankenhäuser und etwa 60 in der Nähe davon aufgestellte Armeezelte (TIME vom 17. Dezember 1984).

2. Einzelne therapeutische Maßnahmen

Sauerstoff erwies sich als wirksam, konnte jedoch wegen der begrenzten Anzahl von Gasflaschen nur in wenigen Fällen gegeben werden (DAUNDERER 1985/1).

Von den verwendeten Pharmaka waren laut MISRA Theophyllinderivate (z.B. Aminophyllin) und systemische Corticosteroide (z.B. 15 - 30 mg/kg Methylprednisolon i.m.) gegen Atemnot sehr effektiv.

Noch bei Einsatz fünf Tage nach der Exposition berichtete DAUNDERER über dramatische Therapieerfolge mit Dexamethason-21-isonikotinat-Sprays (AUXILOSON^R): "Selbst voll ausgeprägte Lungenödeme haben wir damit ausschließlich und erfolgreich therapiert. ... Am eindrucksvollsten war dies bei Patienten mit auskultatorisch und röntgenologisch nachgewiesenen Lungenödemem, die daraufhin sofort die Klinik verließen." (DAUNDERER 1985/1). Dennoch wurden die AUXILOSON^R-Sprays anscheinend nicht weiter angewandt, jedenfalls sahen wir noch etliche der 1050 Originalpackungen, die DAUNDERER mit nach Bhopal gebracht hatte. MISRA hielt sie für unwirksam.

In der Akutphase wurden orale Antibiotika in großem Stil eingesetzt, zumeist Co-Trimoxazol, Tetrazykline und Ampicillin.

Wenig erfolgreich war man mit Diuretika (Furosemid). Sie mußten abgesetzt werden, da es rasch zu stärkeren Dehydratationen kam (DSF-Bericht, S. 119).

Ähnliches galt für das anfänglich in großem Umfang gespritzte Atropinsulfat, das man in der Annahme gegeben hatte, es handele sich um eine Alkylphosphat- oder Carbamatvergiftung. Zunehmende Tachykardien und Eindickung von Körpersekreten zwangen schon am fünften Tag zur Absetzung (DSF-Bericht).

Auch Antihistaminika (z.B. Pheniramin) brachten keinen Erfolg. Man hatte sie in Tablettenform großzügig verteilt, nachdem UNION CARBIDE, Bhopal, zur Vermutung Anlaß gegeben hatte, die massive Atemnot sei allergischer Genese (DAUNDERER 1985/1).

Verätzungen am Auge spülte man mit Kochsalzlösungen und gab zusätzlich Atropin oder Homatropin zur Glaukom- und Gentalmycin zur Infektionsprophylaxe (ANDERSSON et al. 1984). In den ersten Tagen gab man auch corticoidhaltige Augentropfen (DSF-Bericht).

Zu einer großen Kontroverse wurde die Anwendung von Natriumthiosulfat. Angeregt von der rosigen Hautfarbe der Leichen, hatte CHANDRA¹ angeblich gegen Mittag des 3. Dezember 1984 im Blut autopsierter Leichen Zyanide als Berlinerblau nachgewiesen und kurz darauf empfohlen, das als Antidot für Zyanide bekannte Natriumthiosulfat zu spritzen (BUSINESS INDIA vom 25. Februar 1985, CHANDRA, pers. Mitteilung). Die behandelnden Ärzte hätten dies jedoch abgelehnt.

Verwirrung stiftete wenig später ein Telegramm von Dr. B. AVASHIA, medizinischer Direktor von UNION CARBIDE, Charlson, USA, in dem er zu Natriumthiosulfat und Amylnitrit im Fall des Verdachts einer Zyanidvergiftung riet (SUNDAY vom 7. April 1985). In Bhopal selbst widerrief AVASHIA diese Aussage und sagte, man habe keine Anzeichen für Zyanidvergiftungen gefunden.

Dagegen berichtete DAUNDERER, er habe noch am 8. Dezember 1984 im Blut von vier frisch Verstorbenen (3 Kinder, 1 Erwachsener)

1 H. CHANDRA, Professor für Rechtsmedizin am GANDHI MEDICAL COLLEGE und Direktor des MEDICO LEGAL INSTITUTES, Bhopal

mit DRÄGER-Gasprüf Röhrchen (s.S. 29) Zyanide nachgewiesen. Auf Injektionen von Natriumthiosulfat (10 ml, 10prozentig i.v.) hätten sich Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Schwäche und Konzentrationsstörungen deutlich gebessert (DAUNDERER, pers. Mitteilung). Ein Telex, in dem neben 50.000 (nach DAUNDERER 1985/1 sogar 100.000) AUXILOSON-Sprays, 1000 Ampullen VOLON A sol. und 1000 Beuteln Isogutt-Augenspül-lösung auch 50.000 Ampullen Natriumthiosulfat aus der Bundesrepublik Deutschland nachbestellt werden sollten, wurde von den zuständigen offiziellen Stellen in Bhopal nicht weitergeleitet. Am 11. Dezember 1984 stoppte man offiziell die weitere Behandlung mit Natriumthiosulfat. Am darauffolgenden Tag kam jedoch in New Delhi eine von CHANDRA und DAUNDERER bestellte Hilfssendung der deutschen Bundesregierung an mit 10.000 Ampullen Natriumthiosulfat 10prozentig à 10 ml, 1000 Infusionsflaschen Natriumthiosulfat 10prozentig à 100 ml und 1000 Infusionsflaschen Natriumthio-sulfat 25prozentig à 100 ml sowie den dafür erforderlichen Spritzen und Infusionsbestecken (Gesamtgewicht 1,3 t; Notiz der Botschaft der Bundesrepublik Deutschland New Delhi, Hersteller KÖHLER-Chemie).

Wegen des Verdachts auf eine Zyanidvergiftung ließ DAUNDERER auch mitgebrachtes 4-DMAP spritzen: "Einige Patienten bekamen vor der Natriumthiosulfatgabe eine Injektion mit 4-DMAP, insbesondere bei schwerem Hirnödem. Ärzte, Pflegepersonal und Angehörige erschrakten durch die methämoglobin-bedingte Zyanose. Durch ein Fehlen der 4-DMAP-Tabletten war eine breite Anwendung unmöglich. Der Effekt von 4-DMAP war bei 40 % positiv. Ein Patient mit 5tägigem Hirn- und Lungenödem starb 12 Stunden später." (DAUNDERER 1985/1). Im abschließenden Bericht an das Auswärtige Amt in Bonn: "Falls 4-DMAP-Tabletten bei der Bundeswehr vorhanden gewesen wären, wären sie das ideale Gegengift gewesen."

In einer persönlichen Mitteilung schrieb DAUNDERER dagegen: "Bewußtlose Patienten im Hirnödem bekamen vorher auch 3 mg/kg 4-DMAP i.v. Sie starben jedoch alle an der fehlenden Beatmungsmöglichkeit."

Genauere Angaben zum Einsatz des 4-DMAP in Bhopal waren nicht zu erhalten.

C. Ausbreitung des Gases

Die Nacht zum 3. Dezember 1984 war relativ kühl mit Bodentemperaturen von 13 bis 14 °C. Der Wind kam zunächst mit etwa 12 km/h aus Nord-Nordwest, flaute dann jedoch ab (EKLAVYA 1985).

Besonders stark betroffen wurden die dichtbesiedelten Stadtteile J.P. Nagar und Chola, die 50 m bis 1 km südlich und südöstlich von UNION CARBIDE liegen. Hier betrug die Mortalität über 5 %, in den angrenzenden Stadtteilen 1 bis 5 % (SHARMA 1985). Wir erfuhren jedoch in Interviews, daß das Gas noch fast 10 km südöstlich, 5 km südwestlich und 3 km östlich von UNION CARBIDE deutliche Symptome hervorgerufen hatte. Damit war schätzungsweise ein Gebiet von über 100 km² mehr oder weniger stark betroffen gewesen.

D. Zahl der Toten und Verletzten

Wie viele starben, ist bis heute nicht bekannt. Die Schätzungen haben sich auf rund 2500 eingependelt, wovon laut MISRA 438 in Krankenhäusern und die übrigen in ihren Wohngebieten erlagen. Beweisen lassen sich diese Zahlen jedoch nicht, und Dr. RAMAIAH, Biochemiker am ALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE, New Delhi, sagte, er vermute, daß etwa 10.000 umgekommen seien.

42 % der Opfer waren Kinder (GOVERNMENT OF MADHYA PRADESH 1984), was etwas über dem durchschnittlichen Kinderanteil in Bhopal von 39 % (0 bis 14 Jahre) liegt (SHARMA 1985). Insgesamt wurden am MEDICO LEGAL INSTITUTE nach Angaben von CHANDRA 713 Leichen seziert. Auf den ersten Tag fielen 311, auf den zweiten 250, auf den dritten 56 usw. Die Zahlen sanken, ohne einen zweiten Gipfel zu erreichen.

Laut NRAPC-Studie waren dreieinhalb Monate nach der Exposition noch über 107.000 Überlebende in irgendeiner Weise gesundheitlich beeinträchtigt, 50.000 litten nach Presseberichten Ende März 1985 unter ernsthaften Symptomen und bedurften konsequenter ärztlicher Betreuung (THE TIMES OF INDIA vom 25. März 1985).

E. Zusammensetzung des Gases

Eine unmittelbare Asservierung des Gases mit Gassäcken und Konzentrationsmessungen wurden in der Nacht zum 3. Dezember 1984 anscheinend nicht durchgeführt (DAUNDERER 1985/1). Auch informierte Kreise sind bis heute auf Spekulationen angewiesen. Gewisse Hinweise gibt der Untersuchungsbericht von UNION CARBIDE, der chemische Analysen des fraglichen Tanks 610 sowie zu- und abführender Rohrleitungen enthält. Quantitative Überlegungen und Materialverformung des Tanks lassen UNION CARBIDE zu dem Schluß kommen, daß etwa 24,2 t Methylisocyanat bei einem Druck zwischen 14,9 und 22,3 atm und einer Temperatur "oberhalb von 200 °C" entwichen sind. Der Tankrest hatte angeblich folgende Zusammensetzung:

1.	Methylisocyanat	0,2 - 1 %
2.	Zyanursäurederivate	
	1,3,5-Trimethylisocyanurat (= trimerisiertes Methylisocyanat)	40 - 55 %
	1,3 -Dimethylisocyanurat	13 - 20 %
	Dihydro-1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion	5 - 7 %
3.	Harnstoffderivate	
	1,3-Dimethylharnstoff	1 - 2 %
	1,1,3-Trimethylharnstoff	2 - 4 %
	1,3,5-Trimethylbiuret	4 - 8 %
	1,1,3,5-Tetramethylbiuret	3 - 6 %

4. Methylamine
- | | |
|----------------------------|-----------|
| Monomethylaminhydrochlorid | 1 - 1,5 % |
| Dimethylaminhydrochlorid | 2 - 2,5 % |
| Trimethylaminhydrochlorid | 3 - 4 % |
5. Chloroform
- In den Tank 610 führende Rohre enthielten bis zu 16 %
Chloroform (erlaubt laut UNION CARBIDE: 0,5 %).
6. Anorganische Substanzen
- | | |
|--|---------------|
| "Zusätzlich hydrolysierbares Chlorid" | 2 - 3 % |
| Eisen-, Chrom- und Nickelsalze
(extrapolierter Metallgehalt ca. 9 kg) | 0,18 - 0,26 % |
| Wasser | bis zu 2 % |
- (UNION CARBIDE 1985/1)

III. Symptomatik und pathologische Befunde

Eigene quantitative Untersuchungen zur Symptomatik konnten wir in Bhopal nicht durchführen. Zum einen wegen unseres Status als westliche Ausländer, zum anderen, weil uns die Mittel dafür fehlten. Die Mitarbeit an bereits bestehenden Forschungsvorhaben wurde zu unserem Bedauern sowohl von offizieller Seite wie auch von unabhängigen Hilfsorganisationen mißtrauisch und zurückhaltend betrachtet. Die meisten der folgenden prozentualen Angaben stammen daher aus Presseberichten oder bis dato veröffentlichten Untersuchungen.

A. Atemorgane

Veränderungen an den Atemorganen waren von Anfang an entscheidend für das Überleben der Gasexposition und standen im Vordergrund sämtlicher Schäden. Leider existieren kaum Unterlagen, die Auskunft geben könnten, in welchem Ausmaß Atemwegserkrankungen in den betroffenen Gebieten bereits vor der Exposition bestanden. Nach einer retrospektiven Umfrage im Rahmen der MFC-Studie litten nur 10 % der Bewohner von J.P. Nagar vor der Gasexposition an chronischen Krankheiten wie Asthma, chron. Bronchitis, Tuberkulose oder Lungenkrebs (Kinder unter 10 Jahren wurden nicht befragt). Etwa jeder Vierte hatte eine Raucheranamnese (mindestens eine Zigarette täglich über mehr als ein Jahr im Leben).

1. Symptomatik

a) *Klinisches Bild*

Unmittelbar bei Kontakt mit dem Gas war es zu Brennen im Rachen, Brennen in der Brust, trockenem Husten, Atemnot und Erstickungsgefühl gekommen, wie Befragungen Überlebender retrospektiv ergaben (z.B. ANDERSSON et al. 1985). Später fand

man bei der klinischen Untersuchung feuchte und trockene Rasselgeräusche auf der ganzen Lunge (KAMAT et al. 1985). Laut CHANDRA starben viele mit stabilem, weißlichem Schaum vor dem Mund.

Wurde die akute Phase überlebt, besserte sich die Symptomatik in den nächsten Tagen. Vermehrt kam es zu Auswurf und Fieber (INDIA TODAY vom 31. Dezember 1984). Nach fünf Tagen hielt sich noch etwa ein Viertel der Betroffenen mit quälendem Husten apathisch in den Hütten auf (DAUNDERER 1984). Vorbestehende Lungenerkrankungen (z.B. chron. Bronchitis) exazerbierten, berichtete MISRA.

In der Folgezeit kamen immer wieder Patienten in die Krankenhäuser, die entweder Tage zuvor in gutem Zustand entlassen worden waren oder bis dahin überhaupt noch keine Beschwerden bekommen hatten. So wurden am 7. Dezember 1984 im HAMIDIA HOSPITAL über 50 bis dahin nicht behandelte Patienten in ernstem Zustand aufgenommen (INDIAN EXPRESS vom 8. Dezember 1984), nach anderen Angaben kam in diesen Tagen sogar pro Minute ein Patient mit Husten, Atemnot oder rötlichem Schaum vor dem Mund ins HAMIDIA HOSPITAL (INDIA TODAY vom 31. Dezember 1984). Die Obduktionsberichte von CHANDRA verzeichneten für den 7. und 8. Dezember jeweils 13 Leichen. Wenn man annimmt, daß in Bhopal etwa jede vierte Leiche seziert wurde, so starben zu dieser Zeit immer noch täglich über 50 Menschen an den Folgen der Gasexposition. Ärzte berichteten, daß auch nach Wochen sich die respiratorische Symptomatik vieler Patienten wieder derart verschlechterte, daß sie stationär aufgenommen werden mußten.

Während unseres Aufenthaltes bargen noch etliche der kleinen Häuschen Menschen, die offensichtlich schon bei leichtester Anstrengung schwerste Atemnot bekamen. Auf dem Boden kauern, brachte das Aufstützen der Arme eine gewisse Erleichterung. Eine berufliche Tätigkeit war in solchen Fällen nicht möglich, und Hausarbeit blieb oft liegen.

Auffällig war, daß Männer nach der Gasexposition das Rauchen vielfach aufgegeben hatten, weil der Tabakqualm Husten induzierte. Viele Frauen klagten über Husten, sobald sie den Rauch des Herdfeuers einatmeten. Der Husten war typischerweise produktiv mit etwas weißlichem Auswurf, nicht selten aber auch trockener Reizhusten.

Ende März 1985 brachte die NRAPC-Studie (S. 120) folgende Zahlen:

Symptom	Umkreis 2 km von UNION CARBIDE	Kontrollgebiet NEW BHOPAL
Husten, kein Auswurf	24,00 %	10,50 %
Husten, wenig Auswurf	45,30 %	4,90 %
Husten, viel Auswurf	3,30 %	1,60 %
Atemnot, Grad 2-3	58,00 %	6,50 %
Atemnot, Grad 4 (auch in Ruhe)	7,84 %	2,44 %
Brustschmerz	55,15 %	3,30 %
Rasselgeräusche, trocken (Gleimen, Pfeifen, Brummen etc.)	18,60 %	4,90 %
Rasselgeräusche, feucht	24,90 %	3,30 %
Verlängertes Expirium	13,45 %	5,70 %

b) Apparatve Untersuchungen

Röntgenbefunde

Kurz nach der Exposition zeigte sich auf Thoraxaufnahmen ein fleckiges Lungenödem (DAUNDERER 1984). Auch wenn das Lungenödem überlebt wurde und sich im Röntgenbild zurückbildete, blieb die Symptomatik - so MISRA - oft weiter bestehen oder verschlechterte sich sogar. Später fand man auf Thoraxaufnahmen (es wurden auch Bronchogramme angefertigt) Hinweise für eine Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose.

Nach dreieinhalb Monaten zeigten Thoraxaufnahmen, die man im Rahmen der NRAPC-Studie gemacht hatte:

Radiologische Veränderung	Umkreis 2 km von UNION CARBIDE	Kontrollgebiet NEW BHOPAL
Verdichtungen (linear, punktf., nodulär, mikronodulär oder retikulär)	55,00 %	16,20 %
Zeichen für Lungentuberkulose	4,70 %	0 %
Zeichen für Überblähung	2,51 %	2,70 %

Besonders betroffen waren Unter- und Mittelfelder, nur in etwa einem Viertel der Fälle die Oberfelder (KAMAT et al. 1985).

Lungenfunktion

Ein aus Großbritannien bestelltes Gerät zur Bestimmung der Diffusionskapazität (CO-Transferfaktor) kam erst Anfang April 1985 in Bhopal an. Bis dahin wurden nur einfache, trocken-spirometrische Messungen durchgeführt.

Laut MISRA fand man sowohl obstruktive als auch restriktive Einschränkungen sowie eine Kombination aus beiden.

Die NRAPC-Studie ergab:

Lungenfunktionsparameter	Umkreis 2 km von UNION CARBIDE	Kontrollgebiet NEW BHOPAL
Forcierte Vitalkapazität (FVC)		
normal	50,90 %	63,20 %
60-80 % der Norm	27,60 %	28,73 %
40-60 % der Norm	17,40 %	8,00 %
unter 40 % der Norm	4,00 %	0 %

Standardisierte Einsekundenkapazität (FEV₁/FVC)

60-80 % der Norm	82,60 %	83,30 %
40-60 % der Norm	15,94 %	16,60 %
unter 40 % der Norm	1,45 %	0 %

Mit Bronchodilatoren ließ sich die Lungenfunktion symptomatischer Patienten in 29 % der Fälle signifikant verbessern (KAMAT et al. 1985).

Bronchoalveoläre Lavage

KAMAT führte bronchoalveoläre Lavagen an sechs symptomatischen Gasekspozitierten mit fortgeschrittenen Lungenveränderungen (im Röntgenbild) durch:

	6 symptomatische Patienten	normal (laut KAMAT)
Gesamtzellzahl (pro µl)	28, 76, 143, 176 160, 260	150
Neutrophile	72 - 98 %	unter 3 %
Lymphozyten	1 - 3 % in einem Fall 14 %	7 %
Makrophagen	7 - 10 %	90 %

(KAMAT et al. 1985).

Blutgase

Patienten mit Atembeschwerden hatten in der Regel einen signifikant erniedrigten pO₂. Nach Gabe von Sauerstoff war die O₂-Sättigung auf 100 % gestiegen, normale Werte. Unter körperlicher Belastung stieg der pO₂ gleich stark (KAMAT et al. 1985).

2. Pathologische Befunde

a) *Makroskopisch*

Die oberen Atemwege waren im Sinne einer nekrotisierenden Tracheitis und Bronchitis mit weißlichem, nekrotischem Material ausgekleidet (SRIRAMACHARI 1985). CHANDRA fand auf der Lungenoberfläche Hämorrhagien. Das Gewebe sei beim Aufschneiden weich und zerfließlich in sich zusammengesackt. Gleichzeitig war die Dichte des Lungengewebes auf das 2,5- bis 3fache der Norm erhöht (SRIRAMACHARI 1985). Zusätzliche bullös-empysematöse Abschnitte sah CHANDRA in Fällen, wo der Tod erst nach mehreren Tagen eingetreten war.

b) *Lichtmikroskopisch*

Lichtmikroskopisch habe man bei den Leichen der ersten Tage durchweg ein alveoläres Lungenödem mit wässriger oder albuminöser Ödemflüssigkeit gefunden. Wo noch Alveolarsepten vorhanden waren, seien diese verdickt und das Alveolarepithel in der Regel zerstört gewesen, sagte ein Mikropathologe des GANDHI MEDICAL COLLEGE. Die Frage, ob man auch Leichen ohne Lungenödem gefunden habe, verneinte CHANDRA mehrfach ausdrücklich. Allerdings glaubte er dennoch, daß die meisten Gasopfer an einer Zyanidvergiftung und nicht am Lungenödem gestorben seien.

Bei Opfern, die erst drei Tage nach der Exposition verstorben waren, fand man eine Proliferation von Alveolarmakrophagen ohne Vermehrung der neutrophilen Granulozyten. Zu dieser Zeit waren die Veränderungen im wesentlichen noch nekrotischer und nicht entzündlicher Art (ICMR 1984). Kurz darauf allerdings, so der oben zitierte Mikropathologe, beobachtete man vermehrt Broncho- und Lobärpneumonien mit Mikroabszessen und roter Hepatisation. Zu einem drastischen Anstieg der Pneumoniefälle kam es jedoch nicht, und Fieber war laut CHANDRA eher die Ausnahme.

Dagegen fand man bei Sektionen nekrotisches Material vielfach nicht nur in Trachea und Bronchien, sondern auch in den Bronchiolen. Einige Tage später verlegte oft proliferiertes Gewebe die Bronchiolen im Sinne einer Bronchiolitis obliterans. Fünf Feinnadelbiopsien, die KAMAT durchführte, ergaben Hinweise auf eine Lungenfibrose mit kollagenem Gewebe im Lungenparenchym (KAMAT et al. 1985). Erstaunlicherweise berichtete jedoch SRIRAMACHARI auch noch drei bis vier Wochen nach dem Ereignis von Fällen mit hämorrhagischem Lungenödem.

B. Augen

1. Symptomatik

Berührung mit dem Gas erzeugte sofort starkes Augenbrennen mit Tränenbildung sowie heftigen Blepharospasmus, Photophobie und Visusminderung. Fast 10.000 Patienten kamen mit Augenbeschwerden am ersten Tag ins HAMIDIA HOSPITAL (ICMR 1984). Die Beschwerden besserten sich jedoch bereits nach 48 Stunden (FREE PRESS JOURNAL vom 9. Dezember 1984), und es kam nicht zu den befürchteten Erblindungen (ANDERSSON et al. 1984). Rund dreieinhalb Monate nach dem Gasaustritt ergab die NRAPC-Studie:

Symptom	Umkreis 2 km von UNION CARBIDE	Kontrollgebiet NEW BHOPAL	Signi- fikanz
Klagen über Augenbrennen	38,0 %	10,0 %	+
Klagen über vermehrte Tränenbildung	11,0 %	7,5 %	-
verminderte Sehleistung			
mäßig	62,0 %	35,5 %	+
erheblich	5,0 %	8,0 %	-

2. Pathologische Befunde

Typisch für die Akutphase waren massive Lidödeme, weißlich getrübbte Hornhaut (ICMR 1984) und oberflächliche Cornealulcera, die kreisförmig die Pupillenmitte bedeckten (ANDERSSON et al. 1984). Die Veränderungen beschränkten sich aber meist auf oberflächliche Epithelschichten und erreichten in der Regel nicht das Cornealstroma, so daß man auf Hornhauttransplantationen verzichtete (ICMR 1984).

Nach einer Woche fanden ANDERSSON et al. bei Exponierten vermehrt Stauungen der Venen des Augenhintergrundes.

Während der ICMR später zu keinen statistisch signifikanten Befunden an Cornea und vorderer oder hinterer Augenkammer kam (zitiert in MFC-Studie), ergab sich bei der NRAPC-Studie:

Befund	Umkreis 2 km von UNION CARBIDE	Kontrollgebiet NEW BHOPAL	Signi- fikanz
Katarakt	4,20 %	2,80 %	+
Cornealtrübungen	6,50 %	1,90 %	+
Konjunktivitis	2,68 %	0 %	+

C. Nervensystem

Der Feststellung neurologischer, neuropsychologischer und psychiatrischer Symptomatik wurde in Bhopal wenig Beachtung geschenkt. Berichte über Langzeitfolgen erscheinen nicht selten widersprüchlich. Um einen kleinen Beitrag zur Dokumentation solcher Veränderungen zu leisten, hatten wir noch

in München Testmaterial¹ und Methodik für eine kleinere Untersuchung zusammengestellt. Die Auswahl war in Anlehnung an LEZAK (1983) geschehen sowie Arbeiten schwedischer Autoren, die sich mit neuropsychologischen Schäden nach Lösungsmittelintoxikation beschäftigt hatten (SEPPÄLÄINEN et al. 1980, LINDSTRÖM 1980). Dr. Dipl.-Psych. G. LAMBERTI, Rheinische Landesklinik Bonn, und Dr. Dipl.-Psych. F. EICH, Psychiatrische Klinik und Poliklinik München, hatten uns bei der Vorbereitung geholfen.

In Bhopal war jedoch T. BOSE, der die NRAPC-Studie koordinierte, der Ansicht, daß eine Beteiligung ausländischer Wissenschaftler die NRAPC-Studie in den Bereich des Illegalen brächte.

Dagegen bot uns Dr. SARABJEET SINGH, Dozent am Institut für Klinische Pharmakologie, GANDHI MEDICAL COLLEGE, die Durchführung der Studie an seinem Institut an. Nachdem die offizielle Genehmigung über Dr. ISHWAR DAS vom Gesundheitsministerium erteilt war, erstellten wir gemeinsam mit S. SINGH detaillierte Forschungspläne. Leider nahm dies so viel Zeit in Anspruch, daß unsere direkte Beteiligung nicht mehr in Frage kam. Wir überließen daher Pläne und Material dem Institut für Klinische Pharmakologie, das uns eine selbständige Durchführung zusicherte. Die Vereinbarungen wurden leider bis heute nicht eingehalten.

1 u.a. digitaler Reaktionszeitmesser, Reflexzeitanalysator (HUGO SACHS ELEKTRONIC), Holzboard mit Stiften, BENTON-Testmaterial, DCS-Testmaterial und digitales "Vigilanz-Testgerät" (FARMITALIA)

1. Neurologische Symptomatik

Es fiel auf, daß viele Gasopfer sich nur lückenhaft an die Geschehnisse in der Katastrophennacht erinnern konnten. 43,6 % der Erwachsenen und 33,5 % der Kinder gaben in der NRAPC-Studie an, vorübergehend bewußtlos gewesen zu sein. Manche seien erst wieder im Krankenhaus oder auf einem Leichentransport erwacht. Mehrfach berichtete man uns von Überlebenden, die Verwandte zwischen Leichen hervorgezogen hatten, die zur Verbrennung bestimmt waren. Als Augenzeugin schrieb die englische Medizinstudentin M. SUTCLIFFE von einigen Kindern mit Krämpfen, Hemiparese oder Koma (SUTCLIFFE 1985). Allerdings habe man laut MISRA Krämpfe nicht initial, sondern nur präfinal beobachtet.

DAUNDERER sah fünf Tage nach der Exposition in schweren Fällen Anisokorie, Augenmuskelparesen und nicht selten einen ein- oder beidseitig positiven Babinsky (DAUNDERER 1984). Auch motorische Paresen seien aufgetreten (THE TIMES OF INDIA vom 11. Dezember 1984).

Bei der NRAPC-Studie klagten noch 62,9 % der im Umkreis von 2 km um UNION CARBIDE Wohnenden über Muskelschwäche und Ameisenlaufen, die sich bei Anstrengung verschlechterten. Die MFC-Studie gibt an:

Geklagtes Symptom	J.P. NAGAR (stark be- troffen)	ANNA NAGAR (kaum be- troffen)	Signi- fikanz
Schwäche in Extremitäten	65,54 %	36,95 %	++
Ameisenlaufen oder taubes Gefühl	54,72 %	20,28 %	++
Kopfschmerzen	66,89 %	42,02 %	++
Muskelschmerzen	72,97 %	36,23 %	++

Die geklagten Symptome ließen sich allerdings in beiden Studien mit den vorhandenen Mitteln kaum objektivieren. Gestörte Gangbilder sahen wir in Bhopal nicht.

2. Neuropsychologische und psychiatrische Symptomatik

Nach DAUNDERER waren Apathie, Merkschwäche und Konzentrationsmangel weit verbreitet. Auch wir hörten in Bhopal oft noch diesbezügliche Klagen. Da die zur Objektivierung geplante Studie jedoch nicht durchgeführt werden konnte, fehlen uns Vergleichsmöglichkeiten mit Nichtexponierten. Beispiele aus einer Umfrage der MFC-Studie: Vergessen, ob man schon gegessen hatte oder nicht, Vergessen von Zeit oder Tag; Vergessen von Namen der Kinder; Vergessen, warum man aus dem Haus herausging. Studenten hätten geklagt, sie könnten sich nicht mehr an vor der Katastrophe Gelerntes erinnern. In der Schule seien die Kinder weniger aktiv und würden zum Teil der Schularbeit mit Desinteresse begegnen. Generell würden Kinder im stark betroffenen J.P. Nagar eine gewisse Apathie zeigen.

Viele Erwachsene gaben ferner an, unter Schlafstörungen und Alpträumen zu leiden, und bei rund 10 % der stationär aufgenommenen Patienten stellte der ICMR eine "Gasphobie" fest (THE TIMES OF INDIA vom 6. Mai 1985).

Widersprüchlich sind die prozentualen Angaben zu vermehrter Ängstlichkeit oder depressiven Verstimmungen: Während die MFC-Studie auf 43,92 % in J.P. Nagar gegenüber 10,14 % in Anna Nagar kommt, konnten zwei Psychiater aus Lucknow im Dezember 1984 Ängstlichkeit oder depressive Symptomatik nur bei 10 bis 12 % der stationären Patienten finden (ICMR, Pressemitteilung am 27. Februar 1985). Insgesamt sei eine Häufung psychiatrischer Symptome bei Frauen mittleren Lebensalters festzustellen (THE TIMES OF INDIA vom 6. Mai 1985).

3. Pathologische Befunde

a) *Makroskopisch*

CHANDRA fand bei Sektionen in rund 50 % der Fälle Blutungen in die weiße Hirnsubstanz, zum Teil auch in den Cortex (ICMR 1985). Typisch waren petechiale Blutungen, Einblutungen in die Ventrikel mit Ventrikelerweiterungen sowie Subarachnoidalblutungen (SRIRAMACHARI 1985).

Als Zeichen der Anoxie wertete CHANDRA gefundene Hirnerweichungen (ICMR 1985). SRIRAMACHARI sah in vier (17 %) von 23 Sektionen, denen er beiwohnte, ein ausgeprägtes Hirnödem mit gestauten Blutgefäßen.

b) *Lichtmikroskopisch*

Typisch waren laut SRIRAMACHARI ein perikapilläres und perizelluläres Ödem sowie ödematös schwammige Veränderungen im Marklager, gelegentlich perikapilläre Blutungen.

c) *Elektronenmikroskopisch*

Der EM-Befund bestätigte das perikapilläre Ödem und zeigte ein Anschwellen der an die gliokapilläre Membran angrenzenden Astrozyten (SHIRAMACHARI 1985).

D. Blut

1. Farbe

Das Blut frisch eröffneter Leichen der ersten Tage war laut CHANDRA auffällig hell und kirschrot.

2. Hämatokrit

Die Hämatokritwerte im Leichenblut seien beträchtlich erhöht gewesen. Im Zusammenhang damit wäre es zur massiven Thrombosierung kommen. CHANDRA zeigte uns Photographien von bis zu etwa 30 cm langen verzweigten Thromben, die das herznahe Gefäßsystem wie Ausgüsse wiedergaben.

3. Zyanide

Gegen Mittag des 3. Dezember 1984 hatte CHANDRA im Blut von Leichen Zyanide nachgewiesen (BUSINESS INDIA vom 25. Februar 1985). Er verwendete dabei eine Nachweismethode für Zyanide mit Eisen-II-sulfat als Berlinerblau (CHANDRA, persönliche Mitteilung).

Am 8. Dezember 1984 berichtete DAUNDERER über positive Zyanidtests im Blut frisch verstorbener Opfer (drei Kinder, ein Erwachsener). Die verwendete Apparatur bestand aus einem etwa 20 ml fassenden Gläschen, das mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen war. Nach Einbringen der beiden Komponenten wurden die entweichenden Dämpfe durch eine der beiden Ableitungen in DRÄGER-Röhrchen (Nr. 2a auf Blausäure) gesaugt und der Blausäuregehalt entsprechend der Indikatorverfärbung nach 10maligem Ansaugen beurteilt (DAUNDERER, persönliche Mitteilung). Nach Angaben des Herstellers wird dabei der Zyanidanteil der Blausäure als Quecksilberkomplex gebunden und die freigesetzten Wasserstoffionen mit Methylrot nachgewiesen.

Da kaum zuverlässige Angaben zu Spezifität und Sensibilität zu erhalten waren, haben wir den Test nach obiger Beschreibung von DAUNDERER nochmals unter Laborbedingungen mit zyanidversetztem Leichenblut wiederholt. Dabei wurden unterschiedliche Mengen einer wässrigen KCN-Stammlösung (1 mg/ml) jeweils mit destilliertem Wasser auf 0,5 ml aufgefüllt und mit 4,5 ml Vollblut versetzt. Von den erhaltenen 5 ml wurde 1 ml sofort mit 1 ml Schwefel- oder Salzsäure vermischt.

Wir erhielten folgende Ergebnisse:

Zyanidzusatz in $\mu\text{g CN}^-$ pro ml Vollblut	verwendete Säure	Nachweisbarkeit
0,4	Schwefelsäure 10prozentig	negativ
0,8	dto.	negativ
1,2	dto.	(positiv)
1,6	dto.	positiv
4,0	dto.	positiv
Vollblut ohne Zyanidzusatz	dto.	negativ
	Salzsäure 10- und 20prozentig	negativ

Anmerkung: Bei der Durchführung zeigte sich, daß man bei der Ablesung der Röhrchen an oder unter der Nachweisgrenze leicht zu subjektiven Fehleinschätzungen gelangt.

Dämpfe, die aus einer Flasche mit flüssigem Methylisocyanat bei Raumtemperatur angesaugt wurden, führten nicht zur Verfärbung der Teströhrchen. Dagegen sei laut Mitteilung von Dr. J. LEWALTER, BAYER AG, der Test bei Verwendung von heißem Methylisocyanat positiv.

4. Thiozyanat

Nachdem am 11. Dezember 1984 die weitere Therapie mit Natriumthiosulfat offiziell abgelehnt worden war (s.S. 13), suchte CHANDRA nach Beweisen für das Vorliegen einer chronischen Zyanidvergiftung. Da bekannt war, daß Zyanide im Organismus vorwiegend zu Thiozyanaten abgebaut werden, be-

stimmte er colorimetrisch bei den Mitarbeitern seines Institutes, die im Rahmen von Leichentransporten oder Sektionen mit Giftgasresten in Berührung gekommen waren, den Thiozyanatspiegel als Eisen-III-Komplex in Serum und Urin. Die Bestimmungen wurden wiederholt nach Gabe von Natriumthiosulfat i.v. (10 ml 10prozentig). Aus der Ergebnistabelle, die CHANDRA uns freundlicherweise zur Verfügung stellte, erkennt man durchschnittliche Thiozyanatwerte im Serum von 273,48 $\mu\text{Mol/l}$ (Schwankungsbreite 227,04 bis 344,00) und im Urin von 11,35 $\mu\text{Mol/l}$ (Schwankungsbreite 8,6 bis 13,76). Nach intravenöser Gabe von Natriumthiosulfat stiegen die Werte in Serum und Urin signifikant an. Anamnestische Angaben wurden nicht erhoben.

In einer Presseerklärung am 12. Februar 1985 berichtete der ICMR, daß Exponierte im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöhte Thiozyanatwerte im Urin aufwiesen. Welche Untersuchungen dieser Erklärung zugrunde lagen, ist uns nicht bekannt.

Die NRPC-Studie wies sowohl bei Exponierten, die im Umkreis von 2 km um UNION CARBIDE wohnten, als auch bei der Kontrollgruppe aus New Bhopal erhöhte Thiozyanatspiegel im Plasma als Eisen-III-Komplex nach. Gleichzeitig hatten Wasserproben aus den beiden Seen Bhopals (von denen der größere als Trinkwasserreservoir genutzt wird) ebenfalls erhöhte Thiozyanatkonzentrationen.

5. Carboxyhämoglobin

Nach Aussage von CHANDRA fand man weder in Leichenblut noch bei Überlebenden erhöhte Carboxyhämoglobinspiegel. Dem widersprachen MISRA wie auch KAMAT. Letzterer hatte bei Exponierten, die er 7 bis 53 Tage nach der Exposition in Bombay untersucht hatte, zu einem Teil COHb-Werte über 4 % nachgewiesen. Über die Bestimmungsmethode wurden keine Angaben gemacht (KAMAT et al. 1985).

6. Carbamylierte Proteine

Bei Ankunft in New Delhi war eine der ersten Fragen von RAMALINGASWAMI, ob wir beim Nachweis carbamylierter Proteine helfen könnten. Wir hatten den Eindruck, daß die energisch betriebenen Bemühungen des ICMR von der Hoffnung begleitet waren, trotz unvollständiger oder fehlender Aufzeichnungen (s.S. 42), Gasexponierte nachträglich (unter Umständen auch vor Gericht) eindeutig identifizieren zu können.

Am 3./4. Mai 1985 erschien eine Meldung des ICMR, man habe im Blut exponierter Patienten carbamyliertes Hämoglobin nachweisen können (THE TIMES OF INDIA vom 6. Mai 1985).

7. Antikörper

Aus den oben geschilderten Gründen hatte man beim ICMR auch Interesse am Nachweis isozyanatspezifischer Antikörper. Acht Serumproben von Überlebenden, deren Symptome Anhaltspunkte für ein allergisches Geschehen geboten hatten, nahmen wir (in Trockeneis) für MISRA nach München zu Dr. X. BAUR, Klinikum Großhadern. Bei dem Test im RAST mit einem für diesen Zweck synthetisierten Methylisozyanat-Antigen ließen sich, so BAUR, keine erhöhten IgE-Titer und nur in einem Fall ein erhöhter IgG-Titer nachweisen. BAUR sagte MISRA die weitere Untersuchung von Serumproben zu.

E. Herz

Eine Tachykardie war typisch für die akute Phase. In einigen Fällen sah man aber konträr dazu eine ausgeprägte Bradykardie (ICMR 1985).

Myokardzellen sezierter Herzen zeigten im Elektronenmikroskop bisweilen ein "verändertes" Färbeverhalten mit flockigem Aussehen der Mitochondrien, interpretierbar als "cyto-toxischer Tod" (SRIRAMACHARI 1985).

Redner auf einem zweitägigen Symposium, das am GANDHI MEDICAL COLLEGE Ende März 1985 stattfand, betonten, daß man bis zu diesem Zeitpunkt keine typischen EKG-Veränderungen und keine Zeichen chronischer Rechtsherzbelastung im Sinne eines Cor pulmonale gefunden habe. Jedoch wären vorbestehende Herz-erkrankungen dekompensiert. So habe man vermehrt Herzinfarkte bei bekannter Coronarsklerose beobachtet.

Ende März 1985 war die Pulsrate im stark betroffenen J.P. Nagar gegenüber dem kaum betroffenen Anna Nagar laut MFC-Studie nicht mehr signifikant verändert.

F. Gastrointestinaltrakt

1. Symptomatik

"Die Straßen waren vollbeschmiert mit Erbrochenem", berichtete ein Augenzeuge der Nacht zum 3. Dezember 1984, ebenso der Boden des HAMIDIA HOSPITALS (FREE PRESS JOURNAL vom 14. Dezember 1984). Retrospektiv gaben in der NRAPC-Studie 53 % derer, die im Umkreis von 2 km um UNION CARBIDE wohnten, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen in der fraglichen Nacht an (Kontrollgebiet: 1,3 %).

Laut MFC-Studie bestanden nach dreieinhalb Monaten immer noch weit verbreitete gastrointestinale Symptome:

Symptom	J.P. NAGAR (stark be- troffen)	ANNA NAGAR (kaum be- troffen)	Signi- fikanz
Appetitlosigkeit	66,21 %	28,26 %	++
Bauchschmerzen	53,37 %	25,39 %	++
Flatuleszenz	68,91 %	25,36 %	++
Übelkeit	58,10 %	16,66 %	++
Erbrechen	11,48 %	5,79 %	nicht signi- fikant

Die Symptomatik wurde von den Ärzten meist als "Gastritis" bezeichnet und entsprechend mit aluminiumhydroxidhaltigen Präparaten behandelt.

2. Pathologische Befunde

CHANDRA zeigte uns Sektionsfotos von Opfern der ersten Tage mit Magenblutungen, bei denen der Magen etwa zur Hälfte mit Blut gefüllt war. Die Mukosastruktur sei angeblich unauffällig gewesen.

In einigen Fällen wies der Darm mesenteriale Blutungen und segmentale Nekrosen auf (SRIRAMACHARI 1985).

G. Leber

DAUNDERER berichtete über Fälle von Ikterus (DAUNDERER 1985/1). Allerdings behaupteten Medizinfunktionäre anlässlich eines Treffens Ende Dezember 1984 am GANDHI MEDICAL COLLEGE, daß Gelbsucht nicht mit der Gasexposition in Verbindung zu bringen sei, sondern im Gebiet bereits zuvor bestanden habe (M.P. CHRONICLE vom 28. Dezember 1984).

Der ICMR fand keine signifikanten Störungen leberspezifischer Parameter (ICMR 1984) und auch bei der NRAPC-Studie waren Bilirubin, sGOT, sGPT und Plasmaproteingehalt im Normbereich.

H. Niere

Akute Niereninsuffizienz war in den ersten Tagen anscheinend keine Seltenheit (DAUNDERER 1985/1). Laut DSF-Bericht (s.S. 119) lagen die Harnstoffwerte in entsprechenden Fällen bei 80 bis 90 mg %. In drei von 23 Leichensektionen, bei denen Vertreter des ICMR teilgenommen hatten, fand man akute tubuläre Nekrosen (vornehmlich im Bereich der proximalen Konvolute), tubuläre Ausgüsse in den Sammelrohren und Blutfülle im Marklager (SRIRAMACHARI 1985). Typisch sei auch eine disseminierte intravasale Koagulopathie mit Hämorrhagien gewesen, sagte ein Mikropathologe auf dem Symposium am 23./24. März 1985 in Bhopal.

Für chronisch persistierende Nierenschäden fand man angeblich keine Anhaltspunkte (M.P. CHRONICLE vom 28. Dezember 1984). Kreatinin und Harnstoff im Plasma bewegten sich bei der NRAPC-Studie im Normbereich.

I. Haut

DAUNDERER hatte man in Bhopal erzählt, daß am ersten Tag erythematöse Hauterscheinungen bestanden hätten, ähnlich dem Bild einer leichten Verbrennung. Diese seien allerdings bei seinem Eintreffen am sechsten Tag nicht mehr zu sehen gewesen (DAUNDERER 1984). CHANDRA zeigte uns Photographien von Leichen mit rötlicher Hautfarbe und ebensolchen Flecken an nicht abhängigen Körperpartien. Lediglich 20 % der Fälle sollen laut MISRA ein zyanotisches Hautkolorit gezeigt haben. Während unseres Aufenthaltes fiel uns keine Häufung pathologischer Hautveränderungen in den betroffenen Gebieten auf. Berichte über Zysten im Nacken und Ausschläge (z.B. THE TIMES OF INDIA vom 24. Januar 1985) konnten wir nicht bestätigen.

J. Fortpflanzung

1. Reproduktionssystem

a) Weibliches Reproduktionssystem

Offizielle Forschungsprojekte zu Diagnostik und Therapie gynäkologischer Symptomatik waren vom ICMR nicht initiiert worden (RAMALINGASWAMI 1985). Eine Feldstudie der Gynäkologin Dr. R. BANG (s.S. 119) zeigte jedoch, daß gasexponierte Frauen noch Anfang März 1985 erheblich unter solchen Symptomen litten:

Symptom	N.P. NAGAR, KAZI CAMP (stark betroffen)	SUDAMA NAGAR, ROSHANPURA (kaum betroffen)
Dickflüssiger, weißer, nicht stinkender Ausfluß (Leukorrhoe)	90,0 %	27,0 %
"Pelvic Inflammatory Disease" ¹	79,0 %	27,0 %
Cervixerosionen und/oder Endocervicitis	75,0 %	44,0 %
Verstärkte Menstruationsblutungen seit der Gasexposition	31,0 %	1,2 %

1 Dr. R. BANG legte in ihrer Arbeit der "Pelvic Inflammatory Disease" (PID) die Symptome "schmerzhaft tastbare Adnexe bei häufig bewegungseingeschränktem retrovertiertem Uterus" zugrunde. Die WHO versteht unter PID laut ICD-Schlüssel akute, chronische oder uncharakteristische Salpingitiden sowie Erkrankungen des Parametrium und Peritoneums im Beckenbereich. Wegen der schlechten Übereinstimmung der klinischen Diagnose mit laparoskopischen Befunden (JACOBSON 1980) empfahlen MARDH et al. 1984 den recht verschwommenen Begriff "Pelvic Inflammatory Disease" zu vermeiden.

Unter dem Eindruck dieser Ergebnisse nahm man auch gynäkologische Untersuchungen in die NRAPC-Studie auf.¹

Symptom	Umkreis 2 km von UNION CARBIDE	Kontrollgebiet in NEW BHOPAL
Klagen über vermehrten vaginalen Ausfluß (meist geruchlos, ohne Jucken oder Brennen)	41,3 %	18,4 %
Leucorrhoe klinisch bestätigt	40,0 %	nicht angegeben
Hinweise auf Infektion (lokal oder im Beckenbereich)	15,6 %	10,5 %
Menstruationsbeschwerden seit Gasexposition (Polymenorrhoe oder Menorrhagie)	15,5 %	13,2 %
Patientinnen mit nicht objektivierbaren Symptomen	15,0 %	13,3 %

b) Männliches Reproduktionssystem

Laut MFC-Studie klagten 8,1 % der im stark betroffenen J.P. Nagar wohnenden Männer über Symptome von Impotenz, gegenüber 0,72 % im kaum betroffenen Anna Nagar. Der Unterschied sei signifikant (p unter 0,05).

¹ Zahlen nach Originalangaben aufbereitet, Studie gab keine Hinweise auf Signifikanz.

2. Aborte, Totgeburten, Frühgeburten

In den betroffenen Gebieten Bhopals lebten zur Zeit der Katastrophe etwa 2300 Schwangere (TATA-Studie in M.P. CHRONICLE vom 18. Februar 1985).

Laut ICMR kamen bis März 1985 auf 97 beendete Schwangerschaften exponierter Mütter 17 Aborte und 5 Totgeburten (THE TIMES OF INDIA vom 6. Mai 1985). Über eine weit höhere Abortrate berichtete die NRACP-Studie, wonach 29 von 38 befragten Frauen, die zum Zeitpunkt des Gasaustritts schwanger waren, die Schwangerschaft mit einem Abort im 1. oder 2. Trimenon beendet hatten. Auch die Studie der Gynäkologin BANG kommt zu massiv erhöhten Abortzahlen von Müttern aus J.P. Nagar oder Kazi Camp gegenüber dem Kontrollgebiet.

Einer Pressemeldung zufolge starb im Februar 1985 jedes vierte Neugeborene in Bhopal kurz nach der Geburt (HINDUSTAN TIMES vom 17. Februar 1985). Bestätigungen für diese Zahl haben wir allerdings nicht gefunden.

Hebammen und Assistenzärzte der SULTANIA-Frauenklinik gaben an, daß etwa die Hälfte aller Kinder untergewichtig als Frühgeburten zur Welt kämen (SUNDAY vom 7. April 1985). Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag laut ICMR bei 2000 g (THE TIMES OF INDIA vom 6. Mai 1985).

3. Laktation

Laut BANG klagten 59 % der stillenden Mütter aus J.P. Nagar oder Kazi Camp über eine verminderte Milchproduktion gegenüber 12 % bei der Kontrollgruppe. Auch in der Presse wurde wiederholt von verminderter Milchproduktion und verändertem Milchgeschmack berichtet (SUNDAY vom 7. April 1985). Wasserbüffel und Kühe, die die Gaskatastrophe überlebt hatten, gaben laut ICMR deutlich weniger Milch (ICMR 1985). Dagegen beschrieb der ICMR die Milchproduktion stillender Mütter Anfang Mai 1985 als "ausreichend" (FREE PRESS JOURNAL vom 6. Mai 1985).

4. Mißbildungen

Von einer deutlich erhöhten Mißbildungsrate haben wir nicht gehört. Einer Pressemeldung nach seien bis Mitte September 1985 insgesamt 18 mißgebildete Kinder geboren worden (THE HINDU vom 18. September 1985).

Während unseres Aufenthaltes in Bhopal herrschte bezüglich der zu erwartenden Mißbildungsrate noch große Unsicherheit. Die Entscheidung für oder gegen eine Abtreibung erzeugte Gewissenskonflikte bei den Schwangeren. Widersprüchliche Empfehlungen verstärkten die Konflikte. So sahen wir, wie aus New Delhi angereiste Mitglieder der Frauengruppe SAHELI durch Bhopal zogen und von einem 50prozentigen Mißbildungsrisiko sprachen, mit der Empfehlung zur sofortigen Abtreibung. In den offiziellen Krankenhäusern hingegen leugnete man von Anfang an jedes erhöhte Mißbildungsrisiko und unterließ auch in der Regel vorsorgliche Ultraschalluntersuchungen. Die betroffenen Schwangeren standen sichtlich verwirrt zwischen den Parteien.

IV. Medizinische Versorgung in der Zeit unseres Aufenthaltes

A. Allgemeine Eindrücke

Abgesehen von einer ICMR-Empfehlung zum Natriumthiosulfat (s.S. 46) gab es dreieinhalb Monate nach der Katastrophe keine verbindlichen Therapierichtlinien. Von Krankenhaus zu Krankenhaus und von Arzt zu Arzt unterschied sich das Vorgehen zum Teil beträchtlich.

Wir hatten den Eindruck, daß der ICMR aus dem 500 km entfernten New Delhi in Bhopal nur schwer eine integrierende Autorität aufrechterhalten konnte. Die Telefonleitungen nach New Delhi waren oft unterbrochen. MISRA bezeichnete zudem auf dem Symposium am 23./24. März 1985 den ICMR als nicht "fair" gegenüber Wissenschaftlern des GANDHI MEDICAL COLLEGE. Sie würden in Bhopal unzureichend über Forschungsergebnisse des ICMR unterrichtet und bekämen keine Informationen aus dem Ausland, was an sich Aufgabe des ICMR wäre. Informationen würden immer nur in einer Richtung, nämlich von Bhopal nach New Delhi, fließen.

Bhopals Ärzteschaft selbst war an der Auseinandersetzung um die Anwendung von Natriumthiosulfat in zwei Lager gespalten. Unterstützt von Hilfsorganisationen, Bürgerinitiativen und Presse postulierte CHANDRA das Vorliegen einer chronischen Zyanidvergiftung, die es mit Natriumthiosulfat zu behandeln gelte. MISRA lehnte diese Vorstellung ab, während der ICMR sich um eine eher neutrale Schiedsrichterrolle zu bemühen suchte. Offensichtlich verschärft wurde der Konflikt durch eine seit vielen Jahren bestehende persönliche Feindschaft zwischen MISRA und CHANDRA.

Auf die Frage, warum es in Bhopal kaum interdisziplinäre, gemeinsame Untersuchungen gäbe, sagte CHANDRA, daß die Gas-katastrophe trotz allem Schrecken und Elend, das sie hervorgerufen hat, die einzige Chance für viele Wissenschaftler in

Bhopal sei, sich internationalen Rang und Anerkennung zu verschaffen. Man sei daher darauf bedacht, möglichst wenig Forschungsergebnisse vor der Veröffentlichung in internationalen Wissenschaftsmagazinen Dritten preiszugeben.

B. Behandlungsorte

Die Behandlung fand vorwiegend in den großen Regierungskrankenhäusern statt (s. Übersicht S. 4). Da diese mindestens 3 km Luftlinie vom Ort des Geschehens entfernt waren, hatte man zwei Monate nach dem Gasaustritt ein zusätzliches kleines Krankenhaus mit 30 stationären Betten neben UNION CARBIDE eingerichtet ("30-BED-HOSPITAL"). Jeden Morgen wurden dort 300 bis 400 ambulante Patienten versorgt, wobei die Warteschlange in der Zeit unseres Aufenthaltes manchmal 50 m erreichte. Wir hörten, daß insbesondere Patienten in schlechtem Zustand unbehandelt zuhause blieben, weil ihnen das Anstehen zu beschwerlich war.

Abb. 3 *Tablettenausgabe vor dem "30-BED-HOSPITAL"*



Vor Ort eingerichtete "dispensaries" hatten nicht das Vertrauen der Bevölkerung gewinnen können. Das Gleiche gilt für eine aufgestellte "polyclinic", deren Ausstattung im wesentlichen der einer größeren Arztpraxis glich. Beliebter waren hingegen die zahlreichen kleinen "private clinics" und "general practioners" (s.S. 7), die augenscheinlich eine gewisse Auffangfunktion für Patienten hatten, die von der offiziellen medizinischen Versorgung enttäuscht worden waren. Die "general practioners" gaben an, von offizieller Seite keinerlei Therapierichtlinien erhalten zu haben.

C. Therapeutisches Vorgehen

Die klinischen Untersuchungen, denen wir beiwohnten, liefen fast durchweg grob kursorisch ab. Zwei bis drei Fragen zur Anamnese, kurze Auskultation der Lunge, ein Griff an den Bauch des Patienten und Ausfüllen des Rezeptes waren der Standardablauf. Symptome hielt man schlagwortartig fest als "Husten", "Fieber", "Atemnot" etc., ansonsten wurden kaum Aufzeichnungen gemacht.

Verlaufsblätter oder Krankengeschichten, denen frühere Diagnostik und Therapie einwandfrei zu entnehmen gewesen wären, haben wir nicht gesehen. Die mitgegebenen Papiere glichen kurzen Rezepten. Behandelnde Ärzte hatten dabei sichtlich Schwierigkeiten zu beurteilen, ob eine begonnene Therapie im Einzelfall erfolgreich war oder nicht. Bei der ungeheuren Patientenzahl war es angeblich kaum möglich, einzelne Patienten wiederzuerkennen. Außerdem würden sich Patienten häufig "sicherheitshalber" von mehreren Ärzten gleichzeitig behandeln lassen, ohne daß diese voneinander wüßten.

Es schien auch nicht immer einfach zu sein, Nebenwirkungen verabreichter Pharmaka von genuinen Symptomen zu differenzieren. Zum Beispiel erzählten Ärzte, daß die nicht selten geklagte Muskelschwäche wie auch "gastritische" Symptome möglicherweise die Folge der unkontrollierten Therapie mit Corticosteroiden seien. Es ließe sich kaum je feststellen, wie viele Tabletten der Patient tatsächlich genommen oder verordnet bekommen habe.

Wir hatten den Eindruck, daß die Tablettenausgabe überhaupt recht großzügig gehandhabt wurde. Bei etlichen Familien wurden hunderte von bunt gemischten Tabletten in Pastiksäckchen in einer Ecke des Wohnraumes aufbewahrt. Aufklärungen über Wirkungsweise oder Nebenwirkungen der Pharmakotherapie wurden unseres Wissens nur von unabhängigen Hilfsorganisationen betrieben, nicht jedoch von offizieller Seite.

D. Einzelne therapeutische Maßnahmen

1. Corticosteroide

a) *Systemische Corticosteroide*

Corticosteroide wurden i.m. oder als Tabletten auch nach der akuten Phase weiterverabreicht. Die Erfolge waren aber weniger ausgeprägt als beim Einsatz gegen das toxische Lungenödem.

Signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion erreichte man mit systemischen Corticosteroiden laut MISRA nicht. Trotzdem wurden corticosteroidhaltige Tabletten über Monate freigiebig und in großen Mengen kostenlos ausgegeben. Erst Anfang Mai 1985 einigten sich Regierungsvertreter und Vertreter des GANDHI MEDICAL COLLEGE, systemische Corticosteroide nicht mehr als obligate Routinemedikation, sondern nurmehr in schweren Fällen unter Überwachung einzusetzen (FREE PRESS JOURNAL vom 6. Mai 1985).

b) Corticosteroide als Aerosol

Corticosteroide sind in Aerosolform in Indien erhältlich, wurden jedoch weder in der akuten Phase noch danach von offizieller Seite in größerem Umfang eingesetzt.

Aufgrund von Gesprächen mit Prof. S. DAUM, Chefarzt für Pneumologie am Universitätskrankenhaus rechts der Isar, München, und Dr. ENGEL, Pneumologe am Klinikum Ingolstadt, hatten wir Konzept und Material für eine Therapiestudie mit aerosolförmigen Corticosteroiden (Beclometason-17-21-dipropionat) nach Bhopal mitgenommen. Es ging um die Frage, ob sich respiratorische Parameter (Blutgase, Spirometrie, Röntgenbefunde, Sputumausstriche) damit günstig beeinflussen lassen und die mögliche Progredienz einer fibrosierenden Alveolitis (s.S. 68) gebremst wird. Mit dieser Studie erging es uns jedoch ähnlich wie bei der schon beschriebenen Untersuchung neuropsychologischer Veränderungen: Das Material (u.a. ein Trockenspirometer "Spiromate" der Firma Jaeger, Würzburg) und gemeinsam erarbeitete Forschungspläne liegen beim Institut für klinische Pharmakologie des GANDHI MEDICAL COLLEGE. Die Untersuchungen wurden nur ansatzweise und nicht im vereinbarten Umfang durchgeführt.

2. Theophyllinderivate

Die meisten der ausgestellten Rezepte enthielten irgendein Theophyllinderivat (z.B. Aminophyllin). In der Akutphase gab man die Präparate intravenös, später als Tabletten. Die respiratorische Symptomatik ließ sich damit auch in der chronischen Phase, laut MISRA, deutlich bessern.

Kontrollbestimmungen des Theophyllinspiegels im Plasma wurden unseres Wissens nicht durchgeführt.

3. Antibiotika

Antibiotika (Tetracycline, Co-Trimoxazol, Ampicillin) gab man per os bei jeder Art von Infektverdacht.

Resistenzprüfungen mit Antibiotogrammen wurden in der Regel nicht angefertigt.

4. Natriumthiosulfat

Im Rahmen der beschriebenen Thiozyanatbestimmungen (s.S. 31) hatte CHANDRA sich selbst und den Mitarbeitern des rechtsmedizinischen Instituts 10 ml Natriumthiosulfat (10prozentig) i.v. spritzen lassen. Nach seinen Angaben hätten sich alle Beteiligten nach der Injektion deutlich besser gefühlt. Objektive klinische Parameter wurden jedoch bei dieser Studie nicht festgehalten.

Da auch der ICMR bei einer Studie an 12 exponierten Patienten subjektive Besserung von Muskelschwäche und Atemnot nach Natriumthiosulfatinjektionen festgestellt hatte (Presseerklärung am 12. Februar 1985), einigte man sich am 5. Februar 1985 darauf, Natriumthiosulfat überall dort einzusetzen, wo dies "gerechtfertigt" erschien.

Diese "Einigung" wurde jedoch in Bhopal recht unterschiedlich ausgelegt. So wurde unter MISRA am HAMIDIA HOSPITAL so gut wie gar nicht mit Natriumthiosulfat behandelt, während Patienten des vom ICMR beaufsichtigten "30-BED-HOSPITAL" sechsmalige Natriumthiosulfatinjektionen erhielten, wenn sie sich in ernstem Zustand befanden - vorausgesetzt, die Thiozyanatkonzentration im Urin überschritt 0,5 mg%.

Bürgerinitiativen, unabhängige Hilfsorganisationen und Presse kritisierten die restriktive Indikationsstellung und forderten Natriumthiosulfatinjektionen für jeden, der in Bhopal mit dem Gas in Berührung gekommen war.

Auf dem Symposium am 23./24. März 1985 legte MISRA eine Untersuchung an 85 Patienten vor, nach der Natriumthiosulfat keine Verbesserungen, sondern eher Verschlechterungen des Zustands erbrachte.

Dagegen behauptete der ICMR in einer Presseerklärung am 4. April 1985, daß man bei 180 Patienten, die nach Thiosulfatgabe weiterhin beobachtet worden waren, in einem "guten Teil der Fälle" Hinweise auf Zustandsverbesserungen erhalten habe. Man solle in Zukunft 10 ml einer 10prozentigen Natriumthiosulfatlösung täglich für maximal fünf bis sechs Tage spritzen. Die Kriterien für den Einsatz waren sehr großzügig gestellt und schlossen, kritisch betrachtet, jeden ein, der mit dem Gas in Berührung gekommen war.¹

Anfang Mai 1985 berichtete der ICMR, daß Kaninchen, die mit Methylisozyanat exponiert worden waren, verglichen mit einer Kontrollgruppe, länger überlebten, wenn man ihnen innerhalb von 15 Minuten Natriumthiosulfat spritzte (THE TIMES OF INDIA vom 6. Mai 1985).

Am 3. Juni 1985 eröffneten Bürgerinitiativen im Verein mit unabhängigen Hilfsorganisationen eine "Thiosulfate Clinic", in der Natriumthiosulfatinjektionen im großen Maßstab verabreicht wurden.

Wir selbst konnten nicht beurteilen, ob Natriumthiosulfat tatsächlich noch Monate nach der Exposition Zustandsverbesserungen brachte. Dazu sahen wir zu wenige Patienten, die damit behandelt wurden. Allerdings sprachen wir etliche Ärzte, die zunächst Natriumthiosulfat gespritzt hatten und wieder davon abgekommen waren, weil es angeblich nichts nützte. Ein Angebot von CHANDRA, bei Thiozyanatbestimmungen in seinem Institut mitzuhelfen, haben wir abgelehnt, da wir den Thiozyanatspiegel nicht für geeignet hielten, eine Zyanidvergiftung nachzuweisen (s.S. 84)

1 Eines von drei Kriterien war: "Patients suffering from acute and/or chronic symptoms relating to the respiratory, gastrointestinal, and neuromuscular systems presumably related to possible exposure to MIC gas."

5. Hustensäfte

Gegen den persistierenden Husten wurden Hustensäfte in großen Mengen verabreicht. In der Zeit unseres Aufenthaltes konnte man für etwa acht Rupien in jeder Apotheke Gemische aus Codeinderivaten, Sedativa und Neuroleptika erstehen.

6. Vitaminpräparate

Insbesondere von "private practioners" wurden häufig Vitamin-B-Komplex, Multivitaminpräparate und Eisentinkturen verordnet. Diese recht teuren Präparate erfreuen sich seit Jahren auch in anderen Teilen Indiens großer Beliebtheit und bescheren angeblich den Herstellern beachtliche Umsätze.

7. Physiotherapie

Kurz vor unserer Abreise eröffnete eine unabhängige Ärztegruppe aus Bombay eine kleine Praxis nahe UNION CARBIDE. Man untersuchte dort, ob sich mit Atemtechnik oder Atemgymnastik (Blasen durch Strohhalm in eine Wasserflasche) die Lungenfunktion verbessern ließ. Von Ergebnissen haben wir nichts gehört.

Da offizielle Maßnahmen zur Physiotherapie fehlten, haben wir unabhängigen Hilfsorganisationen die Lieferung von einfach handzuhabenden Atemtrainern vorgeschlagen. Die Sektion Augsburg der SOLIDARITÄT 3. WELT e.V. hatte sich erfreulicherweise zur Finanzierung einiger Geräte¹ bereit-erklärt. Es gelang aber nicht, einen zuverlässigen Partner in Bhopal für eine Pilotstudie zu gewinnen.

1 TRIFLO II- und VOLOYNE-Atemtrainer der Firma Medimex, Hamburg

8. Rehabilitation

Konsequente Rehabilitation wie Umschulungsprogramme oder andere Maßnahmen von offizieller Seite, die zur Wiederherstellung der beruflichen Leistungsfähigkeit geeignet gewesen wären, haben wir praktisch nirgends gesehen. Ende August 1985 legte die Regierung von Madhya Pradesh einen 5-Jahres-Plan (Kosten: drei Milliarden Rupien) zur "Rehabilitation" vor. Geplant waren u.a. der Bau von 11 Collegegebäuden, Schaffung großzügiger Parkanlagen, Einrichtung von Elektrobussen, Mittel für die Erhaltung historisch und kulturell bedeutender Bauwerke, Ausbau des Bahnhofs und Vergrößerung des Flughafens (FREE PRESS JOURNAL vom 27. August 1985). Aufwendungen für die am schwersten betroffenen Bevölkerungsschichten machten in dem Programm einen vergleichsweise geringen Anteil aus.

D. Bürgerinitiativen und unabhängige Hilfsorganisationen

Schon kurze Zeit nach dem Gasausbruch mißtraute man zunehmend offizieller Hilfe und Aufklärung. Es bildeten sich unabhängige Bürgerinitiativen wie das NAGRIK RAHAT AUR PUNARVAS COMMITTEE (NRAPC; "Citizens Committee for Relief and Rehabilitation") oder die ZAHREELI GAS KAND SANGHARSH MORCHA ("Giftgaskampffront"). Bereits bestehende Organisationen wie DELHI SCIENCE FORUM (DSF, New Delhi), SAHELI (New Delhi), EKLAVYA (Bhopal), UNION RESEARCH GROUP (URG, Bombay) oder MEDICO FRIEND CIRCLE (MFC, Bangalore) konzentrierten ihre Aktivitäten auf Hilfe und Aufklärung Gasgeschädigter in Bhopal.

Zu den offiziellen Stellen war das Verhältnis dieser Gruppen von Anfang an gespannt. Von gemeinsamen Projekten haben wir nicht gehört.

Dennoch hatten wir den Eindruck, daß die Präsenz dieser Organisationen durch ihre kritischen Hinterfragungen die Regierungsstellen zu mehr Aktivität und Offenheit anspornten und somit eine wichtige Aufgabe erfüllten.

E. Hilfe von UNION CARBIDE

Einen Tag nach dem Gasausbruch hatte der Vorstandsvorsitzende von UNION CARBIDE, USA, WARREN ANDERSON, angekündigt, UNION CARBIDE werde sicherstellen, daß eingetretenes Leid auf ein Mindestmaß reduziert würde (UNION CARBIDE, Pressemitteilung vom 4. Dezember 1984). Rund dreieinhalb Monate später faßte er die bis dahin geleistete Hilfe auf einer Pressekonferenz zusammen. Sie hatte sich demnach im wesentlichen auf die Unterstützung bei der Beschaffung gewisser Arzneimittel aus Bombay und die vorübergehende Entsendung eines Ärzteteams aus den USA beschränkt (UNION CARBIDE 1985/2).

Wie uns leitende Wissenschaftler in Bhopal versicherten, hatte UNION CARBIDE kaum zur Aufklärung toxikologischer Zusammenhänge beigetragen. Selbst Klinikchefs und Vertreter des ICMR erbaten sich Kopien von toxikologischen Originalarbeiten, die wir als Reisevorbereitung nach Bhopal mitgebracht hatten. Oft wurden wir mit der Frage empfangen, ob wir irgendwelche relevante Literatur aus Deutschland mitgebracht hätten.

DISKUSSION

I. Das ausgetretene Gas

A. Zusammensetzung des Gases

1. Methylisocyanat

Bis zur Katastrophe von Bhopal war Methylisocyanat (Jahresproduktion in USA 17.000 t, CHEMICAL AND ENGINEERING NEWS vom 10. Dezember 1984) im Vergleich zu TDI oder MDI (Jahresproduktion über zwei Millionen t) ein eher unbekanntes Isozyanat.

Fehlende Asservate machen den endgültigen Nachweis von Methylisocyanat als Hauptbestandteil der Gaswolke in Bhopal unmöglich. Man nimmt heute dennoch an, daß ein Großteil der Wolke aus Methylisocyanat bestand. Klinisch passen dazu Berichte einer stark tränentreibenden Wirkung des Gases.

In einem (unfreiwilligen) Selbstversuch haben wir später beim Hantieren mit Methylisocyanat diesen tränengasartigen Effekt kennengelernt. Er tritt auf, bevor der oft beschriebene stechende Geruch wahrnehmbar ist (vgl. KIMMERLE et al. 1964). Die meisten anderen Symptome sind hingegen wenig spezifisch und von einer Vielzahl verschiedener Reizgase her bekannt (vgl. VON NIEDING 1984, PETRY 1980). Für ein Isozyanat spräche allenfalls noch der vom ICMR angegebene Nachweis carbamylierten Hämoglobins.

Mit einer extrapolierten LC_{50} von rund 1200 ppm min (nach NIOSH 1978) steht die Toxizität von Methylisocyanat nur wenig hinter der des Phosgens. Weniger als 20 ppm, über eine Stunde eingeatmet, reichte bei verschiedenen Nagetieren aus, um ein tödliches Lungenödem zu produzieren (KIMMERLE et al. 1964). Diese extreme Toxizität war seit langem bekannt. . So warnte die 1976 von UNION CARBIDE publizierte Produktinformation "Methylisocyanate" vor tödlichen Lungenödemem und riet den Fahrern von Lastzügen, die mit Methylisocyanat unterwegs waren: "Vermeiden Sie überfüllte Straßen. Umgehen

Sie große und kleinere Städte. Halten Sie so wenig wie möglich an ... Wenn Wasser in ein Faß mit Methylisocyanat eindringt, wird es reagieren, Druck und Temperatur erhöhen und möglicherweise zum Bersten des Fasses führen."

2. Restinhalt des Tanks 610

Augenzeugenberichte über weißlich, nebliges Aussehen der Gaswolke und weißliche Blattbeläge in der Umgebung von UNION CARBIDE lassen annehmen, daß auch höher siedende Flüssigkeiten oder Feststoffe entwichen waren. Ihre Zusammensetzung dürfte dem Restinhalt des Tanks 610 entsprochen haben (s.S. 15). Auch wenn von diesen Substanzen nicht die Hauptbedrohung ausging, erscheint es ungerechtfertigt, von "Reaktionsprodukten ohne toxikologische Bedeutung" zu sprechen (DILLER 1985):

a) Isozyanursäurederivate

Zur Toxizität von 1,3,5-Trimethylisocyanurat, 1,3-Dimethylisocyanurat und Dihydro-1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion fehlen verlässliche Angaben. Anfragen bei den toxikologischen Abteilungen der BAYER AG und BASF erbrachten keine verwertbaren Informationen. Bekannt ist lediglich, daß die Grundsubstanz, Zyanursäure, relativ ungiftig ist (DEITEL 1975). Das Zyanurchlorid ist zwar ein Reizgas, die Wirkung beruht jedoch vorwiegend auf seiner Eigenschaft als Säurechlorid (KÜHN et al. 1980).

b) Methylamine

Alle drei Methylamine sind als Reizgase mit hoher Affinität zum Nervengewebe bekannt (s.S. 75). Sollten sie allerdings, wie UNION CARBIDE behauptete, als Hydrochlorid vorgelegen haben, wäre ihre Toxizität erheblich niedriger einzustufen: 10 g Methylaminhydrochlorid wurden, von einer Versuchsperson oral aufgenommen, noch gut vertragen (HENSCHLER 1984). Zur potentiellen Kanzerogenität möglicherweise entstandener Nitrosamine s.S. 101.

c) Anorganische Substanzen

Die Toxizität der gefundenen Eisen-, Chrom- und Nickelsalze ist nicht zu beurteilen, da Angaben zur Art der Verbindungen und Oxidationsstufen fehlen. Vom Chrom sind im Wesentlichen nur die 6wertigen Verbindungen toxikologisch bedeutsam (HENSCHLER 1984). Diese wären jedoch im Tank von den leicht oxidierbaren organischen Substanzen rasch zu Chrom-III-Verbindungen reduziert worden.

Eine Umsetzung von Kohlenmonoxid (aus Methylisozyanat, s.S. 54) mit metallischem Nickel der Tankwand (V2A-Stahl) zum extrem toxischen Nickeltetracarbonyl wäre zwar theoretisch vorstellbar (vgl. MONDscher Nickelprozeß), dürfte jedoch quantitativ keine Rolle gespielt haben. Zum einen lag das Nickel nicht in reiner, dispergierter Form vor, zum anderen zersetzt sich Nickeltetracarbonyl bei Temperaturen über 200 °C wieder in seine Bestandteile (CHRISTEN 1973).

3. Phosgen

Auf deutscher wie alliierter Seite wurde Phosgen als "Grünkreuzmunition" im Ersten Weltkrieg in großem Umfang eingesetzt (GILCHRIST et al. 1933; CLARKE 1969). Mit einer LCT₅₀ von rund 500 ppm min (DILLER et al. 1982) liegt seine Toxizität über der von Methylisozyanat.

Obwohl bekannt ist, daß Methylisozyanat in Bhopal aus Methylamin und Phosgen im Überschuß produziert wurde, wird im Untersuchungsbericht von UNION CARBIDE nicht die Möglichkeit diskutiert, daß in der Katastrophennacht auch Phosgen entwichen sein könnte. Dabei ließen sich der hohe Chloridgehalt und das Vorliegen sämtlicher Methylamine in ihrer Hydrochloridform gut mit der bekannten Hydrolyse von Phosgen zu Salzsäure und Kohlendioxid erklären:



Auch der relativ hohe Gehalt an Dimethylisozyanurat im Tankrest läßt Schlüsse auf eine Beteiligung von Phosgen

zu (KILGER 1985). Abgesehen davon könnte sich Phosgen durch thermische Oxidation von Chloroform an der Luft gebildet haben (SJÖBERG 1952; GILLO 1939).

4. Blausäure und Kohlenmonoxid

Anfangs rötliche Hautfarbe, kirschrotes Blut, Bewußtlosigkeit und Zyanidnachweise im Leichenblut legen nahe, daß die Gaswolke in Bhopal einen unbekannten Anteil Blausäure (und eventuell Kohlenmonoxid) enthielt. Theoretisch wäre dies erklärbar mit der von BLAKE et al. (1982) für 427 bis 548 °C und 55 bis 300 Torr aufgestellten Zerfallskinetik:



Die extrapolierte LC_{50} von Blausäure liegt bei 4260 ppm min (HENSCHLER 1984), während im Fall des Kohlenmonoxids noch 1000 ppm, über zwei Stunden eingeatmet, von Versuchspersonen überstanden wurde (HENSCHLER 1984).

Blausäure wie Kohlenmonoxid blockieren die innere Atmung. Der Angriff erfolgt an unterschiedlicher Stelle (Blockade der Cytochromoxidase bzw. Verdrängung des Sauerstoffs vom Hämoglobin), so daß sich beide Gase in ihrer Wirkung verstärken. Trotz dieses Synergismus liegt die Toxizität beider Gase jedoch weit unter der von Methylisozyanat.

5. Nitrosegase

Bei Bränden, an denen Methylisozyanat beteiligt ist, können neben Blausäure und Kohlenmonoxid auch Nitrosegase (Stickoxide) entstehen (NIOSH 1978). Das zunächst gebildete, farblose Stickstoffmonoxid, NO , wird vom Luftsauerstoff sofort zu gelbbraunem Stickstoffdioxid, NO_2 , oxidiert. Abkühlung läßt die gelbbraune Farbe wieder verschwinden, da Stickstoffdioxid in der Kälte zu farblosem Distickstofftetroxid N_2O_4 isomerisiert (HOLLEMAN et al. 1971).

Obgleich Augenzeugen meist von einer weißlich, nebligen Wolke über dem Werksgelände sprachen, gab es anfänglich Berichte, wonach die Giftgaswolke einen gelblichen Farbeinschlag gehabt haben soll. Dies wäre ein Hinweis auf Nitrosegase.

B. Ausbreitung des Gases

Bei fehlenden Direktmessungen sind Angaben zu Immissionskonzentrationen spekulativ. Um wenigstens eine grobe Vorstellung zu vermitteln, seien hier einige Daten aus einer Berechnung nach dem VDI-Störfallmodell¹ für Bhopal wiedergegeben. Unter der Annahme, daß 29 t Methylisocyanat (MIC) zwei Stunden lang in 33 m Höhe ausströmten, gelangt man zu folgender Immissionstabelle:

Entfernung von UNION CARBIDE (km)	Maximale Mittelkonzentration MIC (ppm) bei Windgeschwindigkeit 4 m/s	Maximale Mittelkonzentration MIC (ppm) bei ungünstigster Ausbreitungssituation (kleine Windgeschwindigkeit, niedrige Inversionsschichten etc.)
0,5	25,90	249,50
1,0	10,30	209,20
1,5	5,50	330,10
2,0	3,50	357,80
2,5	2,50	346,90
3,0	1,80	323,80
3,5	1,40	299,00
4,0	1,20	275,90
10,0	0,25	147,80

Die Daten gelten in Windrichtung auf der Ausbreitungsebene ohne Berücksichtigung von Windrichtungsänderungen, kurzzeitigen Spitzen oder chemischen Abbaureaktionen.

1 Der Autor der nachfolgenden Berechnung möchte namentlich nicht genannt werden; er ist dem Autor dieser Arbeit bekannt.

II. Krankheitsbilder

Im Folgenden werden Einzelsymptome und pathologische Veränderungen zu verschiedenen Krankheitsbildern zusammengefaßt. Das Vorgehen erscheint notwendig, um einzelne Symptome im Rahmen der Gesamtsymptomatik besser zu verstehen. Es soll aber nicht zu der Annahme verleiten, in Bhopal hätten tatsächlich derartige Krankheitsbilder isoliert nebeneinander vorgelegen.

A. Atemwege und Lunge

Wie die Ausbreitungsrechnung (s.S. 55) zeigt, wurden in der Katastrophennacht je nach Wohnort (abhängig auch vom Verhalten) vermutlich sehr unterschiedliche Gaskonzentrationen eingeatmet.

Die Reaktionen von Atemwegen und Lunge auf hohe oder extreme Reizgaskonzentrationen sind im allgemeinen uniform und wenig von der chemischen Natur des Reizgases abhängig. Isozyanate (FRIEBEL et al. 1955; HENSCHLER et al. 1962), Schwefeldioxid (CHARAN et al. 1979; GALEA 1964), Stickoxide (MUHAR et al. 1974) und Phosgen (DILLER 1982 und 1974) erzeugen in diesen Fällen recht ähnliche Schädigungen.

Dagegen haben bei niedrigen oder mittleren Konzentrationen die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Noxe entscheidenden Einfluß auf Symptomatik und pathologische Veränderungen: Wasserlösliche, polare Gase (z.B. Schwefeldioxid) werden bereits in den oberen Atemwegen absorbiert und führen dort zu Reizungen mit Rhinitis, Tracheitis oder Bronchitis. Dagegen können vorwiegend fettlösliche, lipophile Gase (z.B. Phosgen) ohne starke Reizwirkungen der Atemwege in die tieferen Lungenstrukturen vordringen und dort nach einer heimtückischen Latenzzeit ein toxisches Lungenödem (s.u.) produzieren.

Isozyanate sind sowohl wasser- als auch fettlöslich und nehmen daher eine Mittelstellung ein: Sie reizen Augen und obere Atemwege, führen jedoch auch bereits in niedrigen Konzentrationen zum Lungenödem (HENSCHLER et al. 1962).

1. Akute Veränderungen

a) *Bronchiospastik und Lungengefäßkonstriktion*

Möglicherweise war eine reflektorische Kontraktion der glatten Muskulatur in Bronchiolen und blutzuführenden Lungenvenen für anfängliche Atemnot und Hypoxie verantwortlich. Man kennt solche unspezifischen Reaktionen von Vergiftungen mit Schwefeldioxid (SALEM et al. 1961), Stickoxiden (GUIDOTTI 1978), Phosgen (LAQUEUR et al. 1921) oder Methylaminen (KOCH et al. 1980). Es handelt sich um einen physiologischen Schutzmechanismus, der verhindert, daß größere Giftmengen aufgenommen werden und in den Blutkreislauf gelangen.

Im Falle der Isozyanate könnte nicht abgebautes, parasympathomimetisch wirksames Azetylcholin die Bronchokonstriktion verstärkt haben. DEWAIR et al. wiesen 1983 an menschlichen Erythrozyten nach, daß (besonders aliphatische) Isozyanate die Azetylcholinesterase dauerhaft hemmen. Außerdem fand man in vitro, daß Isozyanate (TDI, MDI, HDI) unspezifisch β -Rezeptoren auf Erythrozytenmembranen blockieren, ein Effekt, der ebenfalls die Bronchokonstriktion verstärkt haben könnte (McKAY et al. 1981).

Dagegen ist unwahrscheinlich, daß sofort aufgetretene Atemnot und Erstickungsgefühle bereits Ausdruck eines toxischen Lungenödems waren. Erstens sind nach der Ausbreitungsrechnung Gaskonzentrationen, die schon innerhalb weniger Minuten zum Vollbild des Lungenödems führen könnten, kaum anzunehmen. Zweitens stammen die Angaben von sofort aufgetretener Atemnot von Exponierten, die das Ereignis überlebten, was mit dem Einatmen exzessiv hoher Gaskonzentrationen nicht vereinbar ist.

*b) Nekrotische Veränderungen an Trachea, Bronchien
und Bronchiolen*

Es ist zu vermuten, daß die nekrotisierenden Tracheitiden, Bronchitiden und Bronchiolitiden in Bhopal auf dem Boden toxisch nekrotischer Schleimhautveränderungen entstanden. Man kennt solche Wirkungen von Stickoxiden (MUHAR et al. 1974), Methylaminen (BITTERSÖHL et al. 1978; KOCH et al. 1980) und vielen anderen Lungenreizgasen (PETRY 1980; GOECKENJAN 1984).

Über die akute Vergiftung mit Diisozyanaten (TDI und MDI) schrieb EHRLICHER 1974: "... Hier finden wir die Schleimhäute des Rachens, des Kehlkopfdeckels, des Kehlkopfes, der Luftröhre und der Bronchien tief dunkelrot und geschwollen mit fibrinösen Auflagerungen. Man sieht neben akuten, katarrhalischen und ödematösen Veränderungen frische Blutungen, so daß diese schwere Entzündung der Atemwege zur Todesursache werden kann."

Wie Tierexperimente zeigten, reicht vierstündiges Einatmen von nur zwei ppm Toluylendiisozyanat (TDI) bereits aus, um eine nekrotisierende Tracheitis und Bronchitis hervorzurufen (BERNSTEIN 1982).

Verschlucktes Blut aus dem Respirationstrakt könnte die Ursache für die bei intakter Mukosastruktur von CHANDRA gefundenen Magenblutungen gewesen sein, soweit "Stressulzera" dafür nicht verantwortlich waren (s.S. 90).

Da man Tracheitiden und Bronchitiden nicht nur bei Leichen, sondern auch an Überlebenden fand, muß das eingeatmete Gas eine relativ hohe respiratorische Reizwirkung gehabt haben. Phosgen kommt als Verursacher dieser Veränderungen weniger in Betracht, da es nekrotische Schleimhautveränderungen der oberen Atemwege erst in Konzentrationen verursacht, bei denen der Tod durch direkte Schädigung der Lungenkapillaren mit nachfolgendem Herzversagen in wenigen Sekunden oder Minuten eintritt. Ein toxisches Lungenödem findet man in diesen Fällen nicht (GERARD 1948; DILLER 1974).

Mittlere Phosgendosen (z.B. 100 ppm/10 min) bewirken keine nachweisbaren Veränderungen an Trachea oder im Stillbereich der Bronchien (DILLER et al. 1969).

c) *Akutes Lungenemphysem*

Emphysematöse Lungenbezirke akut verstorbener Gasopfer lassen sich zum einen als Folge der oben beschriebenen, nekrotischen Veränderungen interpretieren. Beispielsweise weiß man, daß sich nach akuten Vergiftungen mit Diisozyanaten denaturierte Schleimhautteile von der Unterlage abheben und als Membranen die Atemwege in gefährlicher Weise verlegen können (EHRLICHER 1974). Bildet sich dabei ein Ventilmechanismus, wird der peripher gelegene Lungenbezirk emphysematös gebläht (FRIEBEL et al. 1955).

Zum anderen können emphysematöse Bezirke auch durch kollabierende Alveolen entstehen, die eine Zugwirkung auf das Nachbargewebe ausüben (s. nächster Abschnitt).

Ein Spontanpneumothorax, der bisweilen nach Reizgasinhalationen auf dem Boden platzender Emphysemläschen zu beobachten ist (SCHMAHL 1974), gehörte in Bhopal offensichtlich nicht zu den Komplikationen.

d) *Toxisches Lungenödem*

Lungenödeme, wie man sie in Bhopal fand, sind eine typische Folge nach Intoxikation mit Lungenreizgasen (DILLER 1984). Zur Entstehung: Die toxisch geschädigte Blut/Bindegewebs-schranke läßt zunächst Plasma aus der Kapillare ins Interstitium austreten. Durch diesen Flüssigkeitseinstrom verdicken sich die Alveolarsepten, und der Gasaustausch wird bis hin zum "alveolo-kapillären Block" erschwert. Von Gewebsschäden angelockte Thrombozyten verstopfen als plättchenreiche Mikrothromben das Kapillarlumen und verstärken so zusätzlich die Substratversorgung des Alveolarepithels. Die

Barriere bricht zusammen, und fibrinreiches Exudat kann in das Lumen der Alveolen gelangen. Damit wird das Lungenödem klinisch manifest.

Da Plasmabestandteile des eingedrungenen Exsudats die oberflächliche Surfactantschicht des Alveolarepithels zum Teil inaktivieren, kollabieren in der Folge Alveolen und verkleben fibrinös zu Atelektasen. Durch Zugwirkung auf das umgebende Gewebe können in der Nachbarschaft emphysematöse Bezirke entstehen (Übersicht: DOERR et al. 1983).

Die Dauer der symptomarmen Latenzzeit bis zur klinischen Manifestation des Lungenödems ist umgekehrt proportional zur eingeatmeten Gaskonzentration (DILLER 1982 und 1984). Bei hohen Konzentrationen kann das Ödem schon nach fünf bis zehn Minuten voll ausgeprägt sein (Schwefeldioxid: CHARAN et al. 1979, Phosgen: GERHARD 1948), während bei mittleren Konzentrationen meist vier bis zwölf Stunden vergehen (Phosgen: DILLER 1984). Mit Methylisocyanat exponierte Nagetiere starben bei 4200 ppm (30 min) nach 30 bis 60 Minuten, während 16 ppm (60 min) erst nach 10 bis 18 Tagen zum Tod führten (KIMMERLE et al. 1964). Von Phosgen sind als maximale Latenzzeit drei Tage (MAHLICH 1974), von Stickoxiden bis 25 Tage bekannt (MUHAR et al. 1974).

Wenn in Bhopal noch nach einer Woche oder, wie vom ICMR behauptet, gar nach drei bis vier Wochen, immer noch Opfer am toxischen Lungenödem starben, kann es sich nur um Exponierte gehandelt haben, die über längere Zeit vergleichsweise niedrigen Gaskonzentrationen ausgesetzt waren. In Frage kämen z.B. Bewohner, deren Wohnungen am Rande des von der Gaswolke überstrichenen Areals lagen oder die sich in mäßig abgedichteten Wohnräumen befanden, aus denen das Gas nur langsam entweichen konnte.

Angeichts dieser Zusammenhänge wäre es in der Akutphase möglicherweise sinnvoll gewesen, die in Bhopal vorhandenen Röntgenkapazitäten nicht zur Dokumentation ohnehin bereits

klinisch diagnostizierter Lungenödeme einzusetzen, sondern als Röntgenreihendurchleuchtung zur Prophylaxe noch nicht entwickelter, klinisch stummer Lungenödeme. Das toxische Lungenödem ist radiologisch frühzeitig im noch vorwiegend interstitiellen Stadium der symptomarmen Latenzzeit diagnostizierbar (KIMMERLE et al. 1971). Während klinische Symptome erst bei einer Vermehrung des extravasalen Lungengewässers um 300 bis 600 % auftreten, sieht man unscharfe Hilusvergrößerungen und perihiläre Trübungen schon ab 30 bis 80 % (SNASHALL 1980).

Um mit der Therapie rechtzeitig beginnen zu können, fordern KIMMERLE et al. 1971 röntgenologische Überwachungen in zweistündigem Abstand während der ersten 20 Stunden nach einer Reizgasintoxikation.

e) Sekundärpneumonien

Die schon wenige Tage nach der Exposition bei Sektionen beschriebenen Broncho- und Lobärpneumonien sind eine bekannte und gefürchtete Komplikation nach Reizgasintoxikation. FRIEBEL et al. beschrieben 1955 Sekundärpneumonien bei Tieren nach Inhalation von toluylendiisozyanathaltigen Aerosolen. Bei phosgenvergifteten Katzen fand man die ersten bronchopneumonischen Herde schon nach fünf bis sieben Stunden. Die Herde waren zunächst abakteriell und als toxische Entzündungen aufzufassen. Nach zwei bis drei Tagen entstanden daraus typische Bronchopneumonien, die bis zur Lobärpneumonie mit ausgedehnter Hepatisation konfluieren.

Auch beim Menschen sah man bereits ein bis drei Tage nach Phosgenintoxikation eine pneumonische Hepatisation ganzer Lungenlappen mit Fieberanstieg und eitriger Sputumproduktion. Bakterielle Bronchopneumonien entstehen jedoch in der Regel gegen Ende der ersten Woche und führten im Ersten Weltkrieg regelmäßig zu einem gefürchteten zweiten Anstieg der Todesfälle bei Kampfgasexponierten (LAQUEUR et al. 1921, MEDICAL MANUAL OF CHEMICAL WARFARE 1942).

Daß es in Bhopal nicht zu diesem zweiten Gipfel kam, lag vermutlich an der zwar unkoordinierten, aber doch massiven Antibiotikatherapie der ersten Tage.

Die Theorie von CHANDRA, daß sich darin ein antibiotischer Effekt erhöhter Plasmathiozyanatspiegel zeige, erscheint eher unwahrscheinlich, da die Werte für Thiozyanat zwar in Bhopal oft an der oberen Normgrenze oder auch darüber lagen (s.S. 31), die absolute Thiozyanatkonzentration jedoch für einen nennenswerten antibiotischen Effekt kaum ausgereicht haben dürfte (vgl. WOOD 1975).

2. Chronische Veränderungen

Es ist abzusehen, daß die chronischen Schädigungen an Atemwegen und Lunge wesentlich das künftige Schicksal Überlebender und das Ausmaß der Arbeitseinschränkung in Bhopal bestimmen werden.

Von rund 150.000 Überlebenden englischen Kampfgasexponierten des Ersten Weltkrieges bezogen etwa 19.000 (12 %) drei bis vier Jahre nach der Gasexposition eine Rente vom "Ministry of Pensions". Etwa die Hälfte davon war als 20 bis 30 % behindert eingestuft worden, 42 % lagen darunter, 8 % darüber (VEDDER 1925). Über die Einstufungskriterien ist nichts bekannt.

In einer retrospektiven Studie fanden GILCHRIST et al. 1933, d.h. 15 Jahre nach Kriegsende, bei 9 (11,4 %) von 79 amerikanischen Veteranen, die mutmaßlich Phosgen ausgesetzt waren, chronische Bronchitiden (häufig mit Begleitemphysem) sowie zwei Fälle von Lungenfibrose.

Schon jetzt zeichnet sich ab, daß in Bhopal die Prozentsätze für respiratorische Spätschäden weit über diesen Zahlen liegen werden.

a) *Chronische Bronchitis und Lungenemphysem*

Die Erhebungen der NRAPC-Studie lassen vermuten, daß nahezu die Hälfte der im Umkreis von 2 km um UNION CARBIDE Exponierten eine chronische Bronchitis entwickelt hat. Hauptursache ist vermutlich eine toxisch bedingte Einschränkung der tracheobronchialen Clearance, ähnlich der Genese der gewöhnlichen "Raucherbronchitis" (COHEN et al. 1979, CAMNER 1984): Nach akuter wie chronischer Reizgasexposition zeigen Biopsien menschlicher Bronchialschleimhaut eine weitreichende Schädigung des für die tracheobronchiale Clearance unentbehrlichen Flimmerepithels (HERZOG et al. 1955, HENSCHLER et al. 1962). Der als Folge des Cilienverlustes gebildete Sekretstau führt zu rezidivierenden Atemwegsinfekten wie chronischer Bronchitis, Bronchiektasen und rezidivierenden Pneumonien, wie Patienten mit einem angeborenem Defekt der Cilienfunktion ("Syndrom der immotilen Cilien") eindrucksvoll demonstrieren (MOSSBERG et al. 1978).

Im November 1967 entwichen in einer Polyurethanfabrik bei einem Brand etwa 4500 l Toluylendiisocyanat (TDI). Sechs Monate danach klagten 14 (45 %) von 31 bei der Löschung beteiligten Feuerwehrleute über persistierende, respiratorische Symptome mit Husten, Auswurf, Beklemmungsgefühl in der Brust und vermehrter Anfälligkeit für Infektionen der oberen Atemwege. Diejenigen, die erst nach dem Brand zum ersten Mal über Husten mit Auswurf geklagt hatten, hatten eine deutlich verminderte Vital- und Einsekundenkapazität (FVC bzw. FEV₁), entsprechend einem - wie in Bhopal - kombiniert restriktiven/obstruktiven Schädigungsmuster. Drei Jahre später lagen die spirometrischen Werte zwar wieder im Normbereich, jedoch klagten 12 (39 %) der 31 Nachuntersuchten immer noch über Sputumproduktion in mehr als drei Monaten des Jahres und erfüllten so die Kriterien einer chronischen Bronchitis. In der Hälfte der Fälle war diese eitrig (AXFORD et al. 1976). Die Spätfolgen sind beachtlich, wenn

man bedenkt, daß keiner der Feuerwehrleute anfänglich ein Lungenödem entwickelt hatte und die inhalierten Gasdosen daher sicher unter denen lagen, die in Bhopal erreicht wurden.

BERGHOFF untersuchte während des Ersten Weltkrieges etwa 2000 Überlebende amerikanische Kampfgasexponierte drei bis fünf Monate nach dem Ereignis. In rund 30 % der Fälle fand er Symptome einer subakuten oder chronischen Bronchitis, in 22 % ein typisches Lungenemphysem. Entgegen Befürchtungen kam es nicht zu einer Reaktivierung vorbestehender Lungentuberkulosen (BERGHOFF 1919), obgleich viele Veteranen mit dieser Diagnose fälschlicherweise in Sanatorien eingeliefert worden waren (HAWES 1921).

SANDALL interviewte rund vier Jahre nach Kriegsende 83 offiziell vom "Ministry of Pensions" als Gasgeschädigte anerkannte englische Veteranen. 70 % klagten über Belastungs-
dyspnoe, 54 % über persistierenden Husten mit Auswurf und 25 % über Beklemmungsgefühl auf der Brust. Bei der klinischen Untersuchung fand er in 20 % Zeichen einer Bronchitis und in 26 % ein leichtes bis mittelgradiges Emphysem (SANDALL 1922).

Es ist vorauszusehen, daß die 10 % der Betroffenen in Bhopal, die bereits vor der Exposition unter chronischen Lungenerkrankungen litten, besonders stark von Spätfolgen betroffen sein werden. So beschrieben DILLER et al. 1979 einen Arbeiter mit chronischer Bronchitis, dessen Zustand sich nach einer Phosgenexposition kontinuierlich verschlechterte, bis er schließlich vorzeitig pensioniert werden mußte (bei 40 % MdE). Im Gegensatz dazu normalisierte sich die Lungenfunktion zuvor Gesunder nach Phosgenexposition innerhalb von neun Jahren wieder. Raucher hatten deutlich mehr Spätschäden als Nichtraucher.

b) Bronchiale Hyperreaktivität

Wenn in Bhopal Frauen über Hustenreiz am Herdfeuer und Männer über Husten beim Zigarettenrauchen klagten, lag möglicherweise eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität vor. Es ist bekannt, daß inhalierte chemische Noxen die bronchiale Reaktivität derart erhöhen können, daß unspezifische Reize wie Rauch, Hitze, Kälte oder Nebel mit asthmaartigen Anfällen und spastischer Kontraktion der Bronchialmuskulatur beantwortet werden (NOLTE 1973, OREHEK et al. 1976, ISLAM et al. 1972).

Neurere Arbeiten machen dafür eine Öffnung der zwischen den Bronchialepithelzellen gelegenen "Tight Junctions" zu "Leaky Junctions" verantwortlich. Die aufgehobene Barriere erleichtert das Eindringen von Umweltreizen zu den submukös gelegenen sensiblen Vagusendigungen ("Irritant Receptors"). Eine Schlüsselrolle nehmen anscheinend Mastzellen ein, die nicht nur in der Bronchialwand, sondern auch auf der Oberfläche der Bronchialschleimhaut vorkommen. Die bei der Degranulation freigesetzten Mediatoren öffnen "Tight Junctions" und ziehen neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie Makrophagen an. Diese ihrerseits bilden aus dem Arachidonsäurezyklus Substanzen, die die weitere Mediatorensynthese in den Mastzellen stimulieren. Ein Mechanismus, der sich selbst verstärkt und in einer "entzündlichen Spätreaktion" endet (NOLTE 1983, REICHEL 1984).

c) Antikörperbestimmungen

Von weltweit etwa 500.000 berufsbedingt mit Isozyanaten exponierten Personen entwickeln rund 5 % eine respiratorische Sensibilisierung (DEWAIR et al. 1982). Dabei beobachtet man immunologische Kreuzreaktionen, d.h., die Reaktion bleibt

nicht auf ein bestimmtes Isozyanat beschränkt, sondern ist auch durch andere Isozyanate auslösbar (BAUR 1983, BAUR et al. 1984/1, O'BRIAN et al. 1979, CHARLES et al. 1976). Beim sensibilisierten Organismus können bereits sehr geringe Isozyanatkonzentrationen (für TDI z.B. 0,02 ppm) asthmatische Anfälle induzieren (BERNSTEIN 1982).

Im Zusammenhang mit Bhopal erhebt sich die Frage, ob auch nach einmaliger Isozyanatexposition Sensibilisierungen auftreten. KAROL untersuchte an der Universität Pittsburgh (USA) Isozyanatarbeiter, die im Rahmen von Unfällen mit Toluylendiisozyanat (TDI) Atembeschwerden und Einschränkungen spirometrischer Parameter gezeigt hatten. Sie fand in drei von vier Fällen drastisch erhöhte, spezifische IgE-Antikörper, die zwei bis drei Monate nach der Exposition ein Maximum erreichten und dann mehr oder weniger schnell wieder abfielen (KAROL 1981).

In einem persönlichen Schreiben an BAUR teilte KAROL jedoch mit, daß in von ihr untersuchten Serumproben aus Bhopal sich nur in einem geringen Prozentsatz isozyanatspezifische Antikörper nachweisen ließen. Falsch wäre eine Pressemitteilung (THE ILLUSTRATED WEEKLY OF INDIA vom 22. Dezember 1985), wonach in 40 von 90 Proben erhöhte Antikörper gefunden worden seien.

Unklar ist, ob die in der Vorgeschichte offensichtlich häufigen "minor leaks", bei denen immer wieder Methylisozyanat ausgetreten war, bei den Anliegern von UNION CARBIDE zu Sensibilisierungen geführt hatten. BAUR et al. fanden 1984 bei symptomatischen Isozyanatarbeitern in 14 % spezifische IgE-Antikörper.

d) *Bronchiolitis obliterans*

Histopathologische und radiologische Befunde aus Bhopal, die auf eine Bronchiolitis obliterans hinweisen, sind in ähnlicher Art von vielen Reizgasvergiftungen her bekannt (z.B. TDI: FRIEBEL et al. 1955, MOESCHLIN 1980). Unter Hypertrophie und Hyperplasie der Bronchiolenschleimhaut wird in den Bronchiolen gelegenes Exsudat organisiert und verstopft die Lumina. Fibroblasten proliferieren in die Muskularis mucosae (MORAN et al. 1958).

Typisch ist, daß sich die Symptomatik nach überstandener Inhalation zunächst bessert, der Patient jedoch nach zwei bis drei, bisweilen gar sechs Wochen, wieder über die ursprünglichen Beschwerden mit verstärkter Atemnot klagt (Stickoxide: GUIDOTTI 1978; Schwefeldioxid: GALEA 1964). Dieser Verlauf wurde auch immer wieder aus Bhopal berichtet.

SCHMID schrieb 1974 über einen Lkw-Fahrer, der sich nach massiver, kurzzeitiger Inhalation nitroser Gase zunächst kaum beeinträchtigt gefühlt hatte und weiter seiner Arbeit nachgegangen war. Rund einen Monat danach konsultierte er einen Arzt, der lediglich geringe Atembeschwerden feststellte. Drei Tage später verstarb der Patient unter massiver Atemnot und Zyanose, trotz hochdosierter Cortison- und Sauerstofftherapie. Die Obduktion der Lunge ergab eine ausgedehnte Bronchiolitis obliterans und Alveolitis obliterans.

VEDDER ließ 1925 Hunde eine als letal berechnete Phosgendosis einatmen und tötete die Überlebenden Hunde in unterschiedlichen Zeitabständen. Eine Bronchiolitis obliterans fand sich insgesamt in rund 10 % der Sektionen.

Die Röntgendiagnose der Bronchiolitis obliterans ist schwierig. Die diskreten Veränderungen werden bisweilen übersehen oder mit einer Miliartuberkulose verwechselt. Jedoch lassen

sich vom Röntgenbild gewisse Voraussagen auf die therapeutische Beeinflußbarkeit ableiten: kleine, isoliert oder linear angeordnete Verdichtungen scheinen prognostisch günstiger zu sein als größere oder konfluierende (GOSINK et al. 1973).

e) Fibrosierende Alveolitis und Lungenfibrose

Unsicher war man sich in Bhopal, wieviel Prozent der Exponierten voraussichtlich Lungenfibrosen entwickeln werden. Lungenbiopsien mit Hinweis auf fibrotische Prozesse, Zellvermehrung in der Bronchiolavagelflüssigkeit, fibroseverdächtige Röntgenbefunde und zum Teil restriktive Einschränkungen der Lungenfunktionsparameter (s.S. 20) schienen eher ungünstige Vorboten zu sein. KAMAT sprach auf dem Symposium am 23./24. März 1985 von der fibrosierenden Alveolitis und Lungenfibrose als dem zentralen medizinischen Problem in Bhopal.

Bei der Fibroseentstehung verkleben Fibrinogen sowie untergegangene Zell- und Plasmabestandteile die Lumina kollabierter Alveolen (s.S. 60) und tragen zur bindegewebigen Organisation bei. Nekrotisches Material zieht Alveolarmakrophagen an, die Fibroblasten und neutrophile Granulozyten anlocken. Besonders letztere sind mit ihren gewebsschädigenden Enzymen für die weitere Zerstörung des Lungenparenchyms verantwortlich. Der Endzustand entspricht dem Bild der Wabenlunge, mit einer Mischung aus fibrotisch dichten Arealen und kompensatorisch emphysematösen Hohlräumen (DOERR et al. 1983).

TUKIAINEN et al. fanden 1983 bei Patienten mit ideopathischer Lungenfibrose trotz Steroidbehandlung nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 %, andere Autoren sogar nur von 50 %. Prognostische Angaben zu ideopathischen Lungenfibrosen sind allerdings nur schwer mit dem Verlauf expositionsbe-

dingter Lungenfibrosen zu vergleichen.

So sahen GILCHRIST et al. 15 Jahre nach Ende des Ersten Weltkrieges nur bei zwei (2,5 %) von 79 mutmaßlich Phosgen ausgesetzten Veteranen Anzeichen einer Lungenfibrose.

Die in Bhopal als Noxen in Frage kommenden Substanzen sind nicht als schwer resorbierbar oder depotbildend bekannt, was im Fall von Staubexpositionen (Asbestose, Silikose, Zinknebel etc.) durch ständigen Entzündungsreiz das Fortschreiten der Fibrose unterhält.

Prognostisch ungünstig erscheinen die hohen Anteile neutrophiler Granulozyten, die KAMAT bei bronchoalveolären Lavagen erhielt. In diesen Fällen ist mit einem Fortschreiten des Entzündungs- und Fibrosierungsprozesses zu rechnen (KEUGH et al. 1982; Technik der bronchoalveolären Lavage: HASLAM 1984). Allerdings ist eine diagnostisch eindeutige Aussage nur möglich, wenn das gleichzeitige Vorliegen von Bronchitiden ausgeschlossen werden kann, da diese ebenfalls zum Anstieg neutrophiler Granulozyten in der Lavageflüssigkeit führen.

DAUM empfahl nach eigenen Erfahrungen mit Kampfgasexponierten aus dem Iran, in Bhopal weit mehr bronchoalveoläre Lavagen durchzuführen, als dies bislang geschehen war. Damit könne man einen brauchbaren Index für das weitere Fortschreiten der fibrosierenden Entzündung und Anhaltspunkte für die erforderliche Aggressivität der Therapie erhalten (DAUM, persönliche Mitteilung).

Möglicherweise ließe sich die Methode in Bhopal durch biochemische Analysen der Spülflüssigkeit sinnvoll ergänzen. Bei verschiedenen Reizgasvergiftungen fand man Korrelationen zwischen den Konzentrationen biochemischer Parameter und dem Ausmaß der Lungenschädigung (HENDERSON et al. 1981). Kürzlich (1985) zeigten HENDERSON et al. an Mäusen, die man Diesellabgasen ausgesetzt hatte, daß die Entstehung einer Lungenfibrose sogar mehr mit den LDH-, β -Glucoronidase- und Hydroxyprolinspiegeln in der Spülflüssigkeit korreliert als mit den Zahlen neutrophiler Granulozyten und dem Proteingehalt der Lavageflüssigkeit.

Röntgenbilder und Messungen der Lungenfunktion sind für die Prognostik nur von eingeschränktem Wert, da sie laut KEOGH et al. (1982) oft mit den Ergebnissen von Lungenbiopsien nicht übereinstimmen. Dagegen ließen sich eventuell mit der ⁶⁷Galliumszintigraphie, bei der sich radioaktives ⁶⁷Galliumzitrat bevorzugt in aktivierten Alveolarmakrophagen anreichert, zusätzliche Informationen zur Fibroseentstehung gewinnen.

Prognostische Bedeutung scheint zu haben, ob nach der Gasexposition ein Lungenödem durchgemacht wurde oder nicht: In einer Kunstdüngerfabrik, bei der 1966 schlagartig große Mengen Nitrosegase frei geworden waren, ergaben Nachuntersuchungen an Überlebenden sieben Jahre später, daß diejenigen Arbeiter, bei denen damals ein toxisches Lungenödem aufgetreten war, im Vergleich zur "Nichtödemgruppe" eine deutlich geringere Vitalkapazität und Compliance des Lungengewebes aufwiesen. Gegenüber Untersuchungen unmittelbar im Anschluß an das Unglück war nach sieben Jahren insgesamt eine gewisse Erholungstendenz festzustellen, was gegen eine Progredienz der Fibrosierung sprach (MUHAR et al. 1974).

B. Augen

Methylisozyanat ähnelt in seiner Wirkung auf die Augen einem potenten Tränengas. Nach KIMMERLE et al. (1964) genügen für die tränentreibende Wirkung beim Menschen bereits zwei ppm. Im Selbstversuch habe ich festgestellt, daß es so gut wie unmöglich ist, die Augen offen zu halten. Möglicherweise wurde der Effekt in Bhopal noch durch Adsorption von Gasbestandteilen an feste oder flüssige Partikel in der neblig erscheinenden Gaswolke verstärkt. Daß es nicht zu Erblindungen kam, dürfte zwei Gründe gehabt haben: zum einen schützte der heftige Blepharospasmus das Auge vor intensiver Exposition; zum anderen ist anzunehmen, daß das ausgetretene Gas in wässriger Lösung nicht alkalisch reagierte.

Die Analysen des Tankrestes lassen sogar eher einen Säureüberschuß vermuten, auch wenn UNION CARBIDE dies im Bericht vom 20. März 1985 nicht erwähnt. Reines Methylisocyanat reagiert in wässriger Lösung in etwa neutral (selbst getestet). Eine alkalische Noxe wäre höchstwahrscheinlich tiefer in das Cornealstroma eingedrungen und hätte weit eher Komplikationen wie Iridozyklitis, Symplepharon oder gar die Einschmelzung des Bulbus mit Erblindung bewirkt (GRANT 1974).

Zu einer sauren Noxe paßt, daß die Hornhaut nach der Exposition zunächst typischerweise weißlich getrübt war und dann nach wenigen Tagen wieder aufklarte. Säuren koagulieren sofort bei ihrem Auftreffen oberflächliche Corneaproteine und produzieren so eine (opaque) Schutzschicht, die tieferes Eindringen in das Stroma erschwert (PFISTER 1983).

Möglicherweise sind narbige Restzustände von Cornealulzera die Ursache für eine auch noch nach Monaten verminderte Sehleistung und Klagen über Augenbrennen. Bei Kindern käme differentialdiagnostisch Vitamin-A-Mangel in Betracht, der in Indien weit verbreitet ist und sich in Nachtblindheit, verminderter Tränenproduktion, Bitot'schen Flecken, Xerophthalmie und Keratomalazie äußert (SHUKLA 1982).

Nicht zum Bild rein oberflächlicher Läsionen paßt, daß bei der NRAPC-Studie im besonders betroffenen Gebiet vermehrt Katarakte gesehen wurden. Es ist bekannt, daß Zyanate¹ α -Crystallin, das wichtigste Strukturprotein der Augenlinse, irreversibel carbamylieren können. Durch Konformationsänderungen in Sekundär- und Tertiärstruktur verliert das Protein seine klare Lichtdurchlässigkeit (BESWICK et al. 1984). Fraglich ist allerdings, ob Konzentration und Expositionsdauer in Bhopal für solche Veränderungen ausreichen.

1 Unter Zyanaten versteht man die Salze und Derivate der Zyansäure, HOCN . Da das eigentliche, im Körper reagierende Agens die mit der Zyansäure im Gleichgewicht stehende Isozyansäure darstellt, lassen sich Zyanate mit Isozyanaten durchaus vergleichen (COHEN et al. 1977).

Unspezifisch sind die von ANDERSSON et al. 1985 beschriebenen gestauten Augenhintergrundvenen. Man findet sie bei Vergiftungen mit unterschiedlichen chemischen Noxen (Phosgen: LAQUEUR et al. 1921, Methanol: BENTON et al. 1953). In Bhopal kommen ursächlich drei sich möglicherweise überlagernde Mechanismen in Frage, die in der Akutphase zu Blutabflußstörungen der Netzhautvenen geführt haben könnten:

- die allgemein erhöhte Blutviskosität
- ein anzunehmendes, akutes Cor pulmonale und
- ein Einfluß des Hirnödems auf die Hämodynamik

(vgl. DUKE-ELDER et al. 1967).

C. Nervensystem

1. Passagere Bewußtlosigkeit

Die in Bhopal von vielen geklagte akute Bewußtlosigkeit in der Katastrophennacht ist ein Symptom, das nicht selten beim Einatmen hochkonzentrierter Reizgase auftritt. LAQUEUR et al. führten es 1921 beim Phosgen auf eine Schleimhautreizung der oberen Atemwege zurück, die über eine Aktivierung des Parasympathikus zu hochgradiger Bradykardie und Minderdurchblutung des Gehirns führt. Die während der Akutphase in Bhopal (neben tachykarden Zuständen) bisweilen beobachteten Bradykardien würden diese Hypothese unterstützen. Eine parasympathomimetisch wirksame Hemmung der Azetylcholinesterase und unspezifische Blockade von β -Rezeptoren (s.S. 57) könnten sich verstärkend ausgewirkt haben.

Bei dem schon zitierten Brandunfall mit Toluylendiisozyanat (TDI) erwachten drei an der Löschung beteiligten Feuerwehrleute nach vorübergehender Bewußtlosigkeit erst wieder im Krankenhaus (LE QUESNE et al. 1976).

Ebensogut könnte für die passagere Bewußtlosigkeit auch eine bronchospastisch (s.S. 57) bedingte, akute Hypoxie verantwortlich gewesen sein. Auch Blausäure (s.S. 54) käme in Frage, vorausgesetzt, es wurden über 110 ppm (30 bis 60 min) eingeatmet (BONSALL 1984). Kohlenmonoxid kann zwar auch Bewußtlosigkeit hervorrufen, die erforderlichen Konzentrationen und Expositionszeiten (HENSCHLER et al. 1980) dürften jedoch in Bhopal kaum erreicht worden sein.

Retrospektiv ist zu vermuten, daß die relativ häufige, passagere Bewußtlosigkeit manchem das Leben gekostet hat. Berichte von "Toten", die in Leichenstapeln gerade noch rechtzeitig erwachten, deuten in diese Richtung. Man hatte, wohl aus Furcht vor der Ausbreitung von Seuchen, schon kurz nach dem Ereignis mit dem Verbrennen (Hindus) und Bestatten (Moslems) der Opfer begonnen.

2. Hirnödeme

Länger anhaltender Bewußtlosigkeit lagen möglicherweise die bei Sektionen gefundenen ausgeprägten Hirnödeme zugrunde. Zwei sich gegenseitig verstärkende und überlagernde Mechanismen kommen als Ursache hierfür in Frage: Einerseits kennt man Hirnödeme bei hypoxischen Zuständen des Gehirns, wie sie auch im Rahmen eines toxischen Lungenödems auftreten (CERVOS-NAVARRO et al. 1980). Man nimmt an, daß der Sauerstoffmangel die zellständige Natrium--Kalium-Pumpe beeinträchtigt, so daß Natriumionen und nachfolgend Wasser in die Zellen eindringen. Die Fortsätze der Astrozyten schwellen an, was auch in Bhopal beobachtet wurde (s.S. 28). Neuere Arbeiten lassen vermuten, daß schon nach kurzer Zeit die Bluthirnschranke für größere Moleküle durchlässig wird (KLATZO 1985). Damit kann auch direkt Flüssigkeit in den extravasalen Raum gelangen.

Mit dieser Vorstellung vereinbar wären die kleinen petechialen Hirnblutungen, die man vorwiegend in der weißen Sub-

stanz fand. Man kennt solche Blutungen von Kampfgasopfern des Ersten Weltkrieges (LAQUEUR et al. 1921) oder Blausäure- und Kohlenmonoxidvergiftungen (QUADBECK et al. 1983). Sie entsprechen ganz allgemein einer hypoxischen Kapillarschädigung beim Erstickungstod.

Andererseits sind Hirnödeme auch von Intoxikationen mit Giften bekannt, die keine massive Hypoxie verursachen (z.B. Blei, Zinn, Äthanol). In diesen Fällen vermuten Pathologen eine rein toxische Schädigung der Bluthirnschranke (CERVOS-NAVARRO et al. 1980).

Beide Mechanismen wirken synergistisch, denn ein toxisch entstandenes Hirnödem verstärkt durch seinen mechanischen Druck die Hypoxie, während eine hypoxisch vorgeschädigte Bluthirnschranke ihrerseits Giftstoffe leichter passieren läßt.

Restschäden nach Überlebtem Hirnödem betreffen in erster Linie das Marklager mit degenerativen Erweichungen, zugrundegegangenen Myelinscheiden und verminderter Axonzahl (CERVOS-NAVARRO et al. 1980). Im Rahmen einer Studie an reanimierten Patienten nach Überstandener Hypoxie fand man in 70 % der Fälle neurologische Ausfälle (BELL et al. 1974).

3. Toxische Neuropathie

Es gibt eine große Zahl von Giften, die - ohne notwendigerweise ein Hirnödem zu produzieren -, toxische Nervenschäden hervorrufen können. Zum Beispiel sieht man organische Psychosynndrome, exogene Psychosen, Komata und Polyneuropathien nach Vergiftungen mit Erstickungsgasen (z.B. Blausäure, Kohlenmonoxid), Lösungsmitteln oder Pestiziden (NIEMANN 1983). Die zugrundeliegenden, biochemischen Mechanismen sind nur selten bekannt (BONDY 1985).

Auch für Isozyanate kann man gewisse neurotoxische Effekte annehmen. Rund vier Jahre nach dem geschilderten Brandunfall mit Toluylendiisozianat erzielten die nachuntersuchten Feuerwehrleute signifikant schlechtere Leistungen in Funktionen des Langzeitgedächtnisses als eine entsprechende Kontrollgruppe. Hinzu kamen Klagen über eine seit dem Unfall veränderte Persönlichkeit, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und depressive Verstimmungen (LE QUESNE et al. 1976). Differentialdiagnostisch wäre allerdings an eine "Posttraumatic Stress Disorder" (s.S. 76) zu denken, die unter Umständen schwierig von toxischen Nervenschädigungen abzugrenzen ist.

Die Produktinformation "Methylisozyanate" von UNION CARBIDE enthielt keinen Hinweis auf hydrolytisch aus Methylisozyanat entstehendes Monomethylamin (UNION CARBIDE 1976). Daß letzteres tatsächlich bei der Hydrolyse frei wird, ist hinreichend bekannt (NIOSH 1978, MOREL et al. 1981), ebenso seine Umwandlung zu Dimethyl- und Trimethylamin im Körper (SIMENHOFF 1975). Alle drei Methylamine besitzen zum einen lokal irritative Wirkungen an Augen, Schleimhäuten und Lunge, zum anderen jedoch auch eine offensichtliche Affinität zum Nervengewebe. Letztere kann bei der akuten Intoxikation sogar im Vordergrund stehen und zum Tod durch Lähmung des Atemzentrums führen (BITTERSOHL et al. 1978). Ein deutlicher Lungenbefund ist dabei nicht obligat (KOCH et al. 1980). In weniger dramatischen Fällen sah man verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, verstärkte Neurosekretion des Hypothalamus, Lähmungen, EEG-Veränderungen und Hirnhautödem (BITTERSOHL et al. 1978, GUGGENHEIM 1951).

Möglicherweise damit im Zusammenhang stehen neurologische Nebenwirkungen bei langfristiger Anwendung von Zyanaten gegen Sichelzellanämie (s.S. 88).

Rhesusaffen, die sechs Wochen fast täglich mit hochdosiertem Natriumzyanat behandelt worden waren, entwickelten plötzlich eine spastische Tetraplegie. Mikroskopisch entsprachen

dem Befund multifokale Veränderungen in Gehirn und peripherem Nervensystem (SHAW et al. 1974, LEONG et al. 1974). Allerdings ist nicht anzunehmen, daß in Bhopal derart hohe Konzentrationen über längere Zeit erreicht wurden.

4. Toxische Myopathie

Vermehrte Klagen über Muskelschmerzen und Schwäche in den Extremitäten könnten mit der respiratorischen Insuffizienz zusammenhängen. Allerdings müßten neurologische und myopathische Krankheitsbilder (man denke an Muskelschwäche bei akuter oder chronischer Alkoholintoxikation; HEYCK 1978) unter Zuhilfenahme von Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit, EMG oder Muskelbiopsien ausgeschlossen werden.

Weniger wahrscheinlich ist eine Cortisonmyopathie. Zum einen wurden die Corticosteroide dafür nicht regelmäßig und lange genug verabreicht, zum anderen ist diese Cortisonnebenwirkung recht selten. BYERS et al. sahen sie bei fünf von 250 Patienten drei bis vier Wochen nach Beginn einer täglichen Therapie mit 60 mg Prednisolon oder 6 mg Dexamethason (BYERS et al. 1962).

5. "Posttraumatic Stress Disorder"

Im Folgenden soll ein Krankheitsbild vorgestellt werden, dem in Bhopal - vermutlich mangels einschlägiger Kenntnisse auf ärztlicher Seite - nur wenig Beachtung geschenkt wurde. Seit langem weiß man, daß Geschehnisse, die vom einzelnen als Katastrophe erlebt werden, akute oder chronische psychische Veränderungen hinterlassen können. Sehr unterschiedliche Situationen wie Kriegsgeschehnisse (SIERLES et al. 1983), Aufenthalt in Konzentrationslagern (KINZIE et al. 1984), lebensbedrohliche Arbeitsunfälle (MODLIN 1967; SCHOTTENFELD et al. 1985), Einstürze von Baukonstruktionen (WILKINSON

1983) oder Schiffskollisionen (HOIBERG et al. 1984) produzieren ein uniformes Krankheitsbild, das die AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION vor einigen Jahren als "Posttraumatic Stress Disorder" in den Kodex der psychiatrischen Erkrankungen aufnahm (ANDRAESEN 1980).

Typische Symptome sind: Wiedererleben des Ereignisses tagsüber oder nachts als Alptraum sowie Schlaflosigkeit, Überwachsamkeit, Schuldgefühle, Ängstlichkeit, Konzentrations-schwierigkeiten, Gedächtnisstörungen, verminderte Interessen und das Gefühl der Entfremdung vom Mitmenschen. Damit assoziiert sind häufig depressive Symptome wie Antriebsverminderung, Appetitlosigkeit, Verminderung des sexuellen Verlangens oder chronischer Alkoholismus.

Gut dokumentiert wurden die Folgen des Dammbruchs im engen Tal "Buffalo Creek" in West Virginia (USA), bei dem 1972 von einer riesigen Flutwelle 125 Menschen getötet und rund 4000 obdachlos wurden. Um das Ausmaß des psychischen Schadens vor Gericht belegen zu können, untersuchten Expertenteams aus Psychiatern und Psychologen sämtliche 654 Überlebende, die Klage gegen den Dammbesitzer erhoben hatten. Sie diagnostizierten in über 80 % einen neurotischen Symptomenkomplex, gekennzeichnet durch Ängstlichkeit, Sorge, Schlafstörungen, Phobie vor Wasser und depressive Störungen. Einige durchwachten Nächte, um vor einer neuen Flutwelle auf der Hut zu sein. Somatisierung führte nach Ansicht der Gutachter zur Zunahme der Inzidenz an Zwölffingerdarmgeschwüren und Bluthochdruck.

Die Katastrophe hatte das Vertrauen in die eigene Unverwundbarkeit und Kontinuität des menschlichen Lebens erschüttert, und Pessimismus, Leere und Hoffnungslosigkeit hatten sich breit gemacht. Familien isolierten sich als Einheiten und zeigten aus ihrer Isolation heraus kein Interesse mehr an gemeinsamen Unternehmungen mit benachbarten Familien. "Psychologischer Konservatismus" beschränkte nach außen gerichtete Aktivitäten auf ein Mindestmaß und ließ den einzelnen leben, als würde die Katastrophe sich morgen wieder-

holen (TITCHENER et al. 1976, ERIKSON 1976). Gespräche, erfundene Geschichten oder Phantasiezeichnungen, ergänzt von Aussagen der Eltern oder Schullehrer, enthüllten auch bei Kindern gravierende Störungen (NEWMAN 1976). Das zuständige Gericht sprach den 625 Klägern insgesamt 13,5 Millionen Dollar als Schadenersatz zu. Neu und sensationell war, daß der Betrag 6 Millionen Dollar für erlittene psychische Schäden beinhaltete, die nach einem Punktesystem unter den Geschädigten aufgeteilt wurden. Dabei galt jeder vor Gericht klagende Bewohner des "Buffalo Creeks" als Opfer des fahrlässigen Verhaltens der Firma, die den Damm besaß. Die Entschädigungssumme wurde auch dann gezahlt, wenn sich der/die Betroffene zur Zeit der Katastrophe fernab des Tals aufgehalten hatte (STERN 1976).

Die typische Form der "Posttraumatic Stress Disorder" ist auch von Arbeitsunfällen mit toxischen Substanzen her bekannt. Häufiger jedoch beobachtet man nach solchen Unfällen ein somatoformes Beschwerdebild, bei dem die bei der Vergiftung erfahrenen Symptome (z.B. Atemnot, Brustschmerz, Augenbrennen, Rachenbrennen, Übelkeit) über lange Zeit bestehen bleiben und wiederkehren, obgleich sich organisch keine pathologischen Veränderungen finden lassen. SCHOTTENFELD et al. subsumierten 1985 dieses Syndrom unter den Begriff "Atypische Posttraumatic Stress Disorder".

Im Einzelfall wird es kaum je möglich sein, für neuropsychiatrische Symptome organische Ursachen völlig auszuschließen. So entwickeln z.B. durchschnittlich 15 bis 40 % der Überlebenden einer schweren Kohlenmonoxidvergiftung neuropsychiatrische Symptome, denen morphologisch zum Teil faßbare Hypoxieschäden im Zentralnervensystem zugrundeliegen (GINSBURG et al. 1976). Die Symptome beinhalten in weniger schweren Fällen Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen, Konzentrationsstörungen oder vermehrte Reizbarkeit (MYERS 1984) und erschweren die Differentialdiagnose zur "Posttraumatic Stress Disorder".

Für Bhopal von Bedeutung könnte jedoch sein, daß es sich bei der "Posttraumatic Stress Disorder" um ein international anerkanntes Krankheitsbild handelt, das entsprechende gerichtliche Entschädigungsmöglichkeiten bietet.

D. Blut

1. Farbe

Die anfangs helle, kirschrote Farbe des Leichenblutes kann verschiedene Ursachen gehabt haben: Hellrotes Blut beobachtet man typischerweise bei Zyanidvergiftungen, wo das oxygenierte Hämoglobin, HbO_2 , den Sauerstoff nicht an das Gewebe abgeben kann und daher seine Farbe auch im venösen Schenkel beibehält.

Bei der Kohlenmonoxidvergiftung stammt die kirschrote Blutfarbe vom Carboxyhämoglobin, COHb , dessen Spektrum sich kaum von dem des HbO_2 unterscheidet und das ab Blutkonzentrationen von 30 bis 40 % eine rosige Hautfarbe erzeugt (HENSCHLER 1980). Denkbar ist eine Farbintensivierung bei Kombination beider Gase.

Schließlich könnte sich das Blut auch in gewissem Ausmaß durch Methylisozyanat aufgehellert haben, da letzteres die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und damit den oxygenierten Hämoglobinanteil erhöht. In der Praxis scheint aber der für Methylisozyanat an menschlichen Sichelzellen nachgewiesene Effekt dafür zu gering zu sein (s.S. 88).

2. Hämatokrit

Akut erhöhte Hämatokritwerte und Thrombenbildung in Gefäßen lassen sich als Folge des toxischen Lungenödems interpretieren. Wenn Plasma ins Interstitium oder die Alveolen dringt, verbleibt in den Gefäßen eingedicktes Blut mit erhöhter Viskosität. Die Hämokonzentration verläuft daher

zeitlich parallel mit der Entwicklung des Lungenödems (GERARD 1948). Für prognostische Zwecke sind Hämatokritmessungen allerdings kaum geeignet (KIMMERLE et al. 1971).

Extrem hohe Phosgenkonzentrationen können zur direkten Blutgerinnung in den Lungengefäßen führen, einhergehend mit der Bildung sauren Hämatins. Der Tod tritt in solchen Fällen durch Herzversagen ein, bevor sich ein Lungenödem entwickeln kann (LAQUEUR et al. 1921).

3. Zyanide

a) Akute Zyanidvergiftung

Methylisozyanat zersetzt sich in der Hitze u.a. zu Blausäure und Kohlenmonoxid (s.S. 54). Das von CHANDRA als hellrot beschriebene Leichenblut und ein positiver Zyanidnachweis im Leichenblut als Berlinerblau würden zu der Annahme passen, daß diesem Mechanismus in Bhopal tatsächlich eine Bedeutung zukam.

Schwer zu verstehen ist, daß DAUNDERER angab, es habe sich bei den von ihm fünf Tage nach der Exposition untersuchten zyanidpositiven Leichen um frisch Verstorbene gehandelt. Der effiziente, körpereigene Entgiftungsmechanismus zum Thiozyanat sorgt gewöhnlich innerhalb weniger Stunden für die Normalisierung erhöhter Blutzyanidwerte, wie SCHULZ im Selbstversuch gezeigt hat (SCHULZ et al. 1982; SYLVESTER et al. 1983).

Vorstellbar wäre, daß Blausäure sich als Zyanidsalze auf nicht gewechselter Kleidung niedergeschlagen hatte und so über perkutane Resorption zu tagelang erhöhten Zyanidwerten beigetragen haben könnte. Es ist bekannt, daß konzentrierte Zyanidsalzlösungen, wenn sie auf die Haut aufgetragen werden, sogar zu tödlichen Zyanidvergiftungen führen können (DUGARD et al. 1978).

Tatsächlich wurden jedoch, trotz umfangreicher toxikologischer Erfahrung mit Blausäure, keine Fälle bekannt, wo es nach einer Inhalation zu tagelang erhöhten Zyanidspiegeln im Blut gekommen wäre. Die auf Kleidung und Haut adsorbierten Zyanidmengen scheinen dafür zu gering zu sein. Zudem setzt die Adsorption ein neutrales oder basisches Milieu voraus, da im sauren Bereich die relativ schwache Blausäure schnell aus ihren Salzen vertrieben wird. Analysen des Tankrestes und Morphologie der Augenverätzungen lassen aber gerade in Bhopal einen sauren Charakter des Gases vermuten.

Vorstellbar wäre eine Inaktivierung der für den Zyanidabbau wichtigen Rhodanase. Viele Anionen (insbesondere aromatische) hemmen das Enzym reversibel durch kompetitive Verdrängung der Thiosulfationen ($S_2O_3^{--}$). Allerdings sind dafür relativ hohe Anionenkonzentrationen erforderlich. Gleichfalls gehemmt wird die Rhodanase durch Alkylierung oder Oxidation ihrer an der katalytischen Reaktion beteiligten Sulfhydrylgruppe (WESTLEY 1981/1). Isozyanate hemmen reversibel eine Reihe von Enzymen (z.B. Papain, alkalische Phosphatase) durch S-Carbamylierung aktiver Sulfhydrylgruppen (COHEN et al. 1977). Über diesen Mechanismus wäre eine Hemmung der Rhodanase durch Methylisozyanat theoretisch denkbar. Fraglich ist jedoch, ob dem Mechanismus praktisch eine Bedeutung zukommen konnte. Nach Isozyanatexpositionen wurden bisher keine erhöhten Zyanidkonzentrationen im Serum beschrieben.

Postmortale Blausäurebildung kann für die angeblich erhöhten Zyanidkonzentrationen kaum verantwortlich gewesen sein. Bei 450 Zyanidbestimmungen kamen CURRY et al. 1967 zu unterschiedlichen, nicht einheitlich deutbaren Ergebnissen. In gelagerten Blutproben wurden maximal Werte in der Größenordnung von $1 \mu\text{g/ml}$ (d.h. im Bereich der Nachweisgrenze der von DAUNDERER angewandten Methode) erst nach zwei bis

drei Wochen erreicht. Andere Autoren beschrieben dagegen eine Abnahme des Zyanidgehaltes gelagerter Blutproben (BALLANTYNE et al. 1974; GOENECHEA 1982). Anhaltspunkte für die Hypothese von CHANDRA, daß sich Methylisozyanat unter physiologischen Bedingungen in Zyanide umwandeln kann, ließen sich nicht finden.

Die minimalen Zyanidkonzentrationen, die zu tödlichen Vergiftungserscheinungen führen können, liegen zwischen 2,6 und 3,12 µg/ml (EGEKEZE et al. 1980). Nach den eigenen Untersuchungen (s.S. 30) lag die Nachweisgrenze der von DAUNDERER in Bhopal verwendeten Apparatur bei etwa 1,2 µg/ml Zyanid. Ein positives Testergebnis spricht daher durchaus für toxikologisch wirksame Zyanidkonzentrationen.

Gegen letale Blausäurewirkungen sprechen dagegen die Angaben von CHANDRA, daß praktisch alle seziierten Leichen ein voll ausgeprägtes Lungenödem aufwiesen. GRAHAM et al. beschrieben zwar 1977 einen Einzelfall, bei dem es im Rahmen einer akuten Zyanidintoxikation zu einem begleitenden Lungenödem gekommen war. Höhere Blausäurekonzentrationen führen jedoch in Sekunden oder wenigen Minuten zum Tod (HENSCHLER 1980). Bei einem hohen Blausäuregehalt des Gases hätte man daher auch Leichen finden müssen, bei denen sich in der kurzen Zeit kein reizgasbedingtes Lungenödem ausbilden konnte.

Blausäure ist zudem weniger toxisch als Methylisozyanat: Der Entgiftungsmechanismus zum Thiozyanat hält mit etwa 10 ppm Blausäure Schritt (HARDY et al. 1950). 56 ppm Blausäure wurden von Katzen eine Stunde ohne weiteres ertragen (FLURY et al. 1919), während Methylisozyanat in dieser Dosis auf Versuchstiere letal wirkte (KIMMERLE et al. 1964). Selbst 455 ppm Blausäure (6 min eingeatmet) wurden im Ausnahmefall noch lebend überstanden (BONSALL 1984). Im Ersten Weltkrieg setzte man Blausäure selten als Kampfgas ein, weil sich im freien Feld damit kaum letale Dosen erreichen ließen (MEDICAL MANUAL OF CHEMICAL WARFARE 1942).

Anders formuliert: Wäre aus dem Abluftkamin reine Blausäure entwichen, wären dadurch wahrscheinlich weniger Menschen umgekommen als durch Methylisocyanat.

b) Chronische Zyanidvergiftung

Es wurde viel in Bhopal darüber diskutiert, ob Gasgeschädigte noch nach Monaten unter einer chronischen Zyanidvergiftung litten. Als beweisend dafür sah CHANDRA erhöhte Thiozyanatspiegel in Serum und Urin sowie die therapeutische Wirksamkeit von Natriumthiosulfat. Seiner Ansicht nach würden auch Monate nach der Exposition Metaboliten des Methylisocyanats über den "Cyanogen Pool" in Zyanid umgewandelt. Dies ging so lange, bis der Körper durch Natriumthiosulfatinjektionen vollständig entgiftet sei. Im Verein mit freiwilligen Helfern forderte er daher den Masseneinsatz von Natriumthiosulfat.

Ungeachtet möglicher Wirksamkeit von Natriumthiosulfat (s.S. 115) erscheint die Hypothese einer chronischen Zyanidvergiftung kaum haltbar. Die in Bhopal persistierende Symptomatik paßte in keiner Weise zu einer chronischen Zyanidvergiftung. Letztere findet man als Lebersche Optikusatrophie, Tabakamblyopie, im Rahmen der perniziösen Anämie, als Folge berufsbedingter Exposition oder bei Ernährung mit Pflanzen, die zyanogene Glykoside enthalten (BAUMEISTER et al. 1975, HARDY et al. 1950, NARTEY 1981). Die typischen Symptome sind Ataxien, spastische Paraparesen (besonders der Beine), Sprachstörungen, Hörstörungen, verstärkte Muskeleigenreflexe und Gangstörungen (CLIFF et al. 1984, BAUMEISTER et al. 1975). Gerade die Gangstörungen sind so typisch, daß CLIFF et al. 1984 bei einem Forschungsprojekt in Mozambique Patienten, die durch zyanidhaltigen Maniok vergiftet waren, bereits an ihrer spastischen Gangart erkannten und für die Studie selektierten. In Bhopal fehlten praktisch alle diese Symptome.

Außerdem bedenke man den quantitativen Aspekt: Um klinische Symptome zu erzeugen, muß die Blausäurekonzentration im Blut über 150 bis 250 $\mu\text{mol/l}$ liegen (SCHULZ 1984). Ständig werden etwa 1 $\mu\text{g/kg}$ Blausäure pro Minute entgiftet (SCHULZ et al. 1982). Um diesen Verlust zu kompensieren, müßte ein 70 kg schwerer Mensch rein rechnerisch täglich mindestens 100 mg Blausäure aufnehmen. Will man nach mehr als drei Monaten Symptome immer noch auf irgendwie entstandene Blausäure (bzw. Zyanide) zurückführen, hätten bis dahin über 10 g Blausäure entstanden sein müssen. Selbst wenn man hypothetisch annimmt, daß sich Methylisozyanat im Körper zu Blausäure zersetzen kann (wofür es keinen Anhaltspunkt in der Literatur gibt), wäre es bei der extremen Toxizität dieser Substanz undenkbar gewesen, die erforderliche Menge in der Katastrophennacht aufzunehmen.

Es ist unverständlich, warum man in Bhopal unzuverlässige und indirekte Parameter wie die erhöhte Thiozyanatausscheidung als Nachweis einer chronischen Zyanidvergiftung heranzog. Zyanide hätten sich im Blut zuverlässig und reproduzierbar gaschromatographisch (McAULEY et al. 1983) oder mittels Mikrodifffusion (PETTIGREW et al. 1973) bestimmen lassen.

4. Thiozyanat

Erhöhte Thiozyanatspiegel in Urin und Blut wurden in Bhopal als beweisend für eine (chronische) Zyanidvergiftung angesehen. Zu dieser Annahme kam man, weil aufgenommene Zyanide im Körper zum großen Teil mit Hilfe des Enzyms Rhodanase in weniger giftige Thiozyanate überführt und über die Niere mit dem Urin ausgeschieden werden (WESTLEY 1980 und 1981/2; WOOD 1975).

Es gelang jedoch in der Vergangenheit nicht, brauchbare und exakte quantitative Korrelationen zwischen Zyanidkonzentration bei der Exposition und erhöhten Thiozyanatspiegeln im Blut und Urin herzustellen. So ist beispielsweise bekannt,

daß Raucher - aufgrund des Blausäureanteils im Tabakrauch - zwei- bis dreifach erhöhte Thiozyanatwerte in Serum, Urin und Speichel haben (NGOGANG et al. 1983). Trotzdem schlug ein Forschungsprojekt der AMERICAN CANCER SOCIETY fehl, bei dem man den Thiozyanatspiegel dazu benutzen wollte herauszufinden, ob Raucher falsche Angaben über ihre Rauchgewohnheiten machten. Es zeigte sich, daß individuelle und tageszeitliche Schwankungsbreiten der Thiozyanatkonzentrationen derart groß waren, daß nicht Einzelproben, sondern höchstens längerfristige Beobachtungen und Durchschnittswerte Aussicht auf Erfolg gehabt hätten (DENSEN et al. 1967).

Vom Rauchen abgesehen, hängen Thiozyanatkonzentrationen in Körperflüssigkeiten auch von den Ernährungsgewohnheiten ab. Eine große Zahl tropischer Nahrungsmittel (z.B. verschiedene Bohnen, Maniok, Hirse, Yamswurzel) enthalten cyanogene Glykoside, die zum Teil in Thiozyanate umgebaut und ausgeschieden werden (NARTEY 1981).

Schließlich schwanken obendrein die Normwerte von Labor zu Labor - je nach Analysenmethode: An der LINKÖPING UNIVERSITY, Schweden, (Methode von LUNDQUIST et al. 1979) gelten als normal für Raucher 7 bis 237 $\mu\text{mol/l}$ und für Nichtraucher 8 bis 77 $\mu\text{mol/l}$; am ROYAL HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, Glasgow, Schottland (Methode von PETTIGREW et al. 1972) für Raucher 70 bis 150 $\mu\text{mol/l}$ und für Nichtraucher 10 bis 40 $\mu\text{mol/l}$ (CLIFF et al. 1984). Am schwedischen Standard gemessen, wären viele in Bhopal gefundenen Serumwerte für Thiozyanat daher sogar noch im Normbereich.

Zu der von CHANDRA wie auch in der NRAPC-Studie verwandten colorimetrischen Thiozyanatbestimmung als Eisen-III-Komplex ist zu sagen, daß diese Methode recht unspezifisch ist und von einer Reihe von Serum- und Plasmabestandteilen gestört wird. Zuverlässiger erscheint die Methode von LUNDQUIST (s.o.), bei der das Thiozyanat an einen basischen

Ionenaustauscher gebunden und somit von interferierenden Substanzen abgetrennt wird. Wir haben diese Methode dem ICMR in New Delhi vorgeschlagen.

Im Lichte der Unsicherheiten erscheinen die von CHANDRA durchgeführten Thiozyanatbestimmungen (vor und nach Thiosulfatgabe, s.S. 30) wenig aussagekräftig, zumal keine Raucher- und Nahrungsmittelanamnesen erhoben, die Thiozyanatbestimmungen nur an Einzelstichproben (nicht im 24-Stunden-Urin) gemacht wurden und Vergleiche zu Nicht-Exponierten fehlten. Daß die Thiozyanatkonzentration nach intravenöser Gabe von Natriumthiosulfat signifikant anstiegen, ist nicht verwunderlich und wäre auch bei Gesunden wegen der im Körper physiologisch vorhandenen Zyanidmengen zu erwarten. Man bedenke, daß nicht die Zyanide, sondern der Sulfat-Schwefel der limitierende Faktor der Entgiftung darstellt (WESTLEY 1980 und 1981).

Möglicherweise hängen die laut NRAPC-Studie sowohl bei Exponierten wie Nicht-Exponierten erhöhten Thiozyanatkonzentrationen mit den angeblich ebenfalls erhöhten Thiozyanatkonzentrationen in Bhopals Trinkwasser zusammen. Dieses stammt zum größten Teil aus dem "Upper Lake". Zu prüfen wäre, ob geologische Einflüsse in der Umgebung von Bhopal zu erhöhten Thiozyanatkonzentrationen im Trinkwasser beigetragen haben könnten. Auch wenn Teile der Giftgaswolke im "Upper Lake" absorbiert wurden, dürfte sich wegen der Größe des Sees (etliche Quadratkilometer Wasseroberfläche) die Thiozyanatkonzentration im Wasser nicht meßbar verändert haben.

5. Carboxyhämoglobin

Nach der von BLAKE et al 1982 für Methylisozyanat aufgestellten Zerfallskinetik (s.S. 54), ist nicht auszuschließen, daß die Gaswolke einen gewissen Anteil Kohlenmonoxid auf-

wies. Allerdings verursachen selbst 1000 ppm Kohlenmonoxid, über eine Stunde eingeatmet, erst einen Carboxyhämoglobinspiegel von 30 %, während die tödliche Grenze bei 60 bis 70 % liegt (HENSCHLER 1980).

Unzulässig ist der Rückschluß von Carboxyhämoglobinwerten, die man nach Tagen oder gar Wochen in Bhopal bzw. Bombay an Exponierten gemessen hatte, auf die ursprünglich in der Gaswolke vorhandenen Kohlenmonoxidemengen. Die Halbwertszeit von Carboxyhämoglobin liegt in Ruhe bei vier Stunden (KURT 1985), so daß unter Luftatmung sich bereits nach wenigen Stunden wieder Normwerte einstellen. Solche Messungen sagen daher höchstens etwas über die Luftverschmutzung dieser Städte aus. Beispielsweise haben Verkehrspolizisten in Ballungsgebieten bis zu 10 % COHb (HENSCHLER 1980) und Zigarettenraucher sogar 12 bis 15 % COHb in ihrem Blut (DAUNDERER 1983).

6. Carbamylierte Proteine

Isozyanate können kovalent und irreversibel mit Aminogruppen von Proteinen reagieren. Die entstehenden N-substituierten Amide sind eindeutig identifizierbar (COHEN et al. 1977).

a) *Hämoglobin*

Die mittlere Lebensdauer von Erythrozyten, wie auch des darin enthaltenen Hämoglobins liegt bei 120 Tagen. Unseres Wissens existieren in Bhopal nur von wenigen Exponierten tiefgefrorene Blutproben. Die Meldung von der Entdeckung carbamylierten Hämoglobins Anfang Mai 1985 kam daher für ein Massenscreening zu spät.

Nicht bekannt ist uns, welche Methode der ICMR für den Nachweis carbamylierten Hämoglobins verwendete. Man weiß aber, daß die Carbamylierung spezieller Aminogruppen in den α - und β -Ketten des Hämoglobins durch Isozyanate zu spektrographisch nachweisbaren Produkten führt (LEE et al. 1981). Diese sind stabil und gekühlt über Monate haltbar (MANNING 1981).

Mit der Carbamylierung scheint eine Erhöhung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins einherzugehen. Bei Rhesusaffen, die sechs Wochen lang mit Natriumzyanat behandelt worden waren, sank der für eine 50prozentige Sättigung nötige Sauerstoffpartialdruck von anfangs 30 bis 32 mmHg auf 17 bis 18 mmHg (SHAW et al. 1974).

Diese Zunahme der Sauerstoffaffinität hat man dafür verantwortlich gemacht, daß Zyanate und Isozyanate therapeutisch gegen Sichelzellanämie wirksam sind. Die erhöhte Sauerstoffbeladung scheint die sichelzellartige Verformung der Erythrozyten zu verhindern (COHEN et al. 1977).

Gerade Methylisozyanat erwies sich in vitro als besonders wirksam. Wegen seiner Kleinheit und fehlenden elektrischen Ladung (Unterschied zu anorganischen Zyanaten) vermag das Molekül relativ leicht Zellmembranen zu durchdringen. Bei einem In-Vitro-Versuch an menschlichen Sichelzellen sank der pO_2 für die 50prozentige Sättigung während der Behandlung mit Methylisozyanat von 30 bis 32 mmHg auf 27,5 mmHg (LEE 1976). Bei der hohen Toxizität wäre ein therapeutischer Einsatz allerdings höchstens als extrakorporale Dialyse vorstellbar (LEE et al. 1982).

Eventuell hätte man in Bhopal auch mit der an vielen Krankenhäusern routinemäßig durchgeführten HbA_1 -Bestimmung verändertes Hämoglobin nachweisen können. Die Methode wurde an sich zur Langzeitüberwachung von Diabetespatienten entwickelt. OIMOMI et al. zeigten jedoch 1984, daß in menschlichen Erythrozyten, die vier Stunden in Lösungen von Zyanaten inkubiert worden waren, der prozentuale HbA_1 -Anteil von normalerweise 7,5 % auf 12 % (bei 1 mmol/l Zyanat), 28 % (bei 10 mmol/l) oder sogar 60 % (bei 30 mmol/l) ansteigt (OIMOMI et al. 1984). Über die HbA_1 -Konzentration nach Isozyanatvergiftung liegen keine Erfahrungen vor.

b) Albumin

Isozyanate reagieren nicht nur mit Hämoglobinketten, sondern auch mit Aminogruppen des Plasmaalbumins. Entstandene Albuminderivate sind elektrophoretisch (BACHMANN et al. 1980, 1981 und 1982) oder nach saurer Hydrolyse gaschromatographisch (TED TSE et al. 1979) trenn- und identifizierbar. Allerdings wäre in Bhopal höchstens noch die Untersuchung tiefgefrorener Serumproben aus den ersten Tagen nach der Katastrophe sinnvoll, da Plasmaalbumin schon nach 19 Tagen zu 50 % abgebaut ist (LAURELL et al. 1980).

Offensichtlich vermindert die Carbamylierung von Plasmaproteinen deren Fähigkeit zur Bindung verschiedener Pharmaka (Fursemid, Penicillin etc., BACHMANN et al. 1981). Es ist aber kaum anzunehmen, daß dieser Mechanismus in Bhopal von klinischer Bedeutung war.

7. Antikörper

Isozyanatmoleküle sind, für sich genommen, meist zu klein, um eine Immunantwort auszulösen. An Proteine (z.B. aus dem Respirationstrakt) gebunden, wirken sie jedoch als potente Vollantigene. Auf die Relevanz von Antikörperbestimmungen in Bhopal wurde schon hingewiesen (s. S. 65).

E. Herz

Tachykardien der Akutphase gehörten wahrscheinlich zum Bild des akuten Cor pulmonale oder bereits zum schockbedingten Kreislaufversagen.

Fraglich ist, ob hypoxische Myokardveränderungen, wie man sie von Blausäure- oder Kohlenmonoxidexpositionen her kennt (WAY 1981, MYERS 1984), eine Rolle spielten. Dagegen dürfte die massive Hämatokriterhöhung (s.S. 29) mit der Tendenz zur Thrombenbildung die hämodynamische Herzbelastung verstärkt haben.

Daß in der Zeit unseres Aufenthaltes Tachykardien und EKG-Veränderungen im Sinne eines chronischen Cor pulmonale fehlten, schließt die Entwicklung eines Cor pulmonale nicht aus. EKG-Veränderungen treten - wenn überhaupt - erst im weit fortgeschrittenen Stadium auf (HERZOG 1982), und Tachykardien würden bereits für eine Dekompensation sprechen (KENTNER et al. 1982).

Bei der Untersuchung von 83 anerkannten Giftgasgeschädigten des Ersten Weltkrieges fand SANDALL 1922 in 45 % der Fälle Tachykardien. Fünf Veteranen hatten einen Ruhepuls von 120 und je einer von 140, 150 und 160 Schlägen/min. Drei Veteranen zeigten kardiale Arrhythmien. 25 % klagten über Brustschmerz oder Beklemmungsgefühl über der Brust. Das Herz sei in fast allen Fällen normal groß gewesen. Fraglich ist jedoch, ob man damals ohne Röntgendiagnostik eine Hypertrophie oder Dilatation des Myokards zuverlässig erkannt hätte.

Daß in Bhopal nicht nur Tachykardien, sondern in einigen Fällen auch Bradykardien auftraten, ist vermutlich auf eine Reizung parasymphathischer Nervenendigungen in der respiratorischen Schleimhaut zurückzuführen (s.S. 72): Eine bis drei Stunden nach Inhalation mittlerer Phosgenkonzentrationen sank bei Hunden die Pulsrate um durchschnittlich 33 % (GERARD 1948). Es wurde bereits erwähnt, daß der Effekt durch die hemmende Wirkung von Methylisozyanat auf Azetylcholinesterase und β -Rezeptoren verstärkt worden sein könnte.

F. Gastrointestinaltrakt

Obwohl Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen in Bhopal zu den auffälligen Sofortsymptomen zählten, sagen sie nur wenig über die Art der Noxe aus. Man findet diese Symptome bei Vergiftungen mit praktisch allen den in Bhopal zur Diskussion stehenden Substanzen (KÜHN et al. 1980).

Nachgewiesen wurde auch ein Zusammenhang zwischen respiratorischer Insuffizienz und gastrointestinalen Blutungen. So fanden HARRIS et al. 1977 in einer retrospektiven Studie an Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz in 20 % der Fälle gastrointestinale Blutungen. Besonders Patienten mit Schocklunge und obstruktiven Lungen-erkrankungen waren davon betroffen.

Ob das Blut, das CHANDRA im Magen von Leichen fand, aus solchen Blutungen stammte, ist allerdings unsicher. Ebenso gut könnte es von Läsionen des Respirationstraktes ausgetreten und durch Verschlucken in den Magen gelangt sein.

Erstaunlich ist, daß Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Flatulenz und Übelkeit in Bhopal derart lange persistierten. Von Theophyllinderivaten und Corticosteroiden sind solche Nebenwirkungen durchaus bekannt, so daß es naheliegt, sie als Begleiterscheinungen der weitgehend unkontrollierten Pharmakotherapie zu deuten. Auch ein Zusammenhang mit den später bei vielen Exponierten beobachteten chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wäre nach HARRIS et al. vorstellbar.

Andererseits ist gerade der Magen-Darm-Trakt auch für seine hohe Empfindlichkeit gegenüber psychischen Einflüssen bekannt. PAWLOW entwickelte um die Jahrhundertwende seine berühmte Theorie der bedingten Reflexe am Zusammenhang zwischen affektiven Zuständen und Magensekretion, und für viele chronische "Stressulzera" lassen sich psychosomatische Hintergründe finden (WÄCHTER 1983).

In Fällen fehlender organisch-pathologischer Korrelate ist auch an die atypische Form der "Posttraumatic Stress Disorder" (s.S. 78) zu denken. Es würde sich dann um ein unbewußtes Wiedererleben von Symptomen der Katastrophennacht handeln, wie es SCHOTTENFELD et al. nach Exposition mit Industriegasen 1985 beschrieben.

SANDALL fand 1922 bei 12 % der von ihm nachuntersuchten Kampfgasveteranen noch Klagen über morgendliches Erbrechen oder Übelkeit mit Appetitmangel.

G. Leber

In der Literatur wurden Leberschäden mit Subikterus nach akuter Isozyanatintoxikation beschrieben (HENSCHLER 1984). Gegen chronische Leberschäden spricht aber, daß in Bhopal bei den bekannt gewordenen Untersuchungen die Leberparameter nicht signifikant verändert waren.

Unabhängig von direkt toxischen Wirkungen kann man mit einer gewissen Ausbreitung von Hepatitis B rechnen, als Folge massenhafter Injektionen mit ungenügend sterilisierten Spritzen.

H. Niere

Die in Bhopal bei einem Teil der Sektionen gefundenen pathologischen Nierenveränderungen passen zum Bild der Schockniere mit akuter Niereninsuffizienz. Ursächlich ist eine akute Hypovolämie aufgrund des Flüssigkeitsaustritts in die Lungenalveolen und zusätzlichen Flüssigkeitsverlusten durch Erbrechen, Durchfälle und Blutungen aus dem Respirationstrakt anzunehmen.

In Bezug auf die globale Nierenfunktion ist die Prognose einer Überlebten, akuten Niereninsuffizienz an sich gut. Dafür spricht auch das Fehlen chronischer Nierenfunktionsstörungen in Bhopal. Diskrete Teilstörungen können aber auch

noch nach Monaten und Jahren feststellbar sein (HALL et al. 1970). Zur Defektheilung kommt es insbesondere dann, wenn ein interstitielles Nierenödem durchgemacht wurde (DARMADY 1980). Allerdings ist eine erneute Niereninsuffizienz nicht zu erwarten (SCHIRMEISTER 1982).

Eine Reihe von Giften (z.B. viele Metallionen, organische Lösungsmittel, Antibiotika) kann auf dem Weg einer direkt toxischen Schädigung des Filtrationsapparates zur akuten Niereninsuffizienz führen. Die Schädigung betrifft meist konstant alle Nephrone der Niere gleichzeitig etwa auf demselben Streckenabschnitt. Beispielsweise erzeugt Tetra-chlorkohlenstoff vor allem Nekrosen des proximalen Tubulus, während Quecksilber am absteigenden Teil der Henleschen Schleife angreift (DARMADY 1980). Nephrotoxische Schäden lassen sich daher von den unspezifischeren ischämischen Schäden der Schockniere oft pathologisch-mikroskopisch trennen.

Auch wenn die in Bhopal zur Debatte stehenden Giftstoffe nicht als typische Nephrotoxine bekannt sind, ist nicht auszuschließen, daß nephrotoxische Metaboliten beim Abbau im Körper auftraten. Bei den meisten schweren Vergiftungen ist mit einer Kombination ischämischer und nephrotoxischer Mechanismen zu rechnen (TILLER et al 1980; OLIVER et al. 1951).

I. Haut

Flüssiges Methylisozyanat erzeugt schwere Hautveränderungen: KIMMERLE et al. ließen einen mit Methylisozyanat getränkten Wattebausch 30 min auf ein Kaninchenohr einwirken und sahen nacheinander Rötung, Schwellung, Nässen und Nekrosen bis hin zur Perforation nach einigen Tagen (KIMMERLE et al. 1964). Methylamine besitzen eine ähnlich starke Ätzwirkung auf die Haut (GOFFMAN et al. 1980).

Da die Hautveränderungen in Bhopal nur flüchtig waren und nicht persistierten, ist zu vermuten, daß keine hohen lokalen Konzentrationen auf der Haut erreicht wurden.

Falls Personen durch die anscheinend nicht seltenen Gasaustritte ("minor leaks") in der Vergangenheit gegen Isozyanate sensibilisiert worden waren, wäre eine allergische Genese des Erythems nicht auszuschließen.

Andererseits paßt die erythematöse Leichenfärbung mit rötlichen Flecken auch zum Bild einer Blausäure- oder Kohlenmonoxidintoxikation. Die vom Methylisocyanat bekannte Erhöhung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins (s.S. 88) dürfte für solch auffällige Farbveränderungen kaum ausgereicht haben.

Eine fehlende Zyanose läßt kaum Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des eingeatmeten Gases zu, sondern eher auf die Kreislauftsituation: Bleiern graue Gesichtsfarbe nach Phosgenvergiftung wurde im Ersten Weltkrieg als *signum mali ominis* gewertet und sprach für ein bedrohliches Bild mit Schock und Kreislaufversagen. Zyanotische Hautfarbe sah man hingegen prognostisch günstig an, da in diesen Fällen der Kreislauf noch weitgehend kompensiert war - trotz des hohen Anteils desoxygenierten Hämoglobins (MEDICAL MANUAL OF CHEMICAL WARFARE 1942).

J. Fortpflanzung

1. Reproduktionssystem

a) Weibliches Reproduktionssystem

Traditionelle Tabus und ausgeprägte Schamgefühle hindern die indische Frau häufig daran, sich mit gynäkologischen Problemen einem Arzt anzuvertrauen. Schon bei unserem Aufenthalt 1983 in Indien haben wir erlebt, daß sich eine Frau erst dann vaginal untersuchen läßt, wenn der Ehemann sein

Einverständnis dazu gegeben hatte. BANG sprach von der "silent suffering women" (BANG-Studie).

Andererseits hatten wir in Bhopal den Eindruck, daß man von offizieller Seite - trotz der signifikanten Befunde vermehrter Leukorrhoe, schmerzhaft tastbarer Adnexen oder Menstruationsstörungen - sich wenig um Klärung und Therapie der offensichtlich beeinträchtigenden Symptomatik bemühte. So schrieb uns die Gynäkologin BANG am 7. Juni 1985, daß sie zwar an einer wissenschaftlichen Weiterarbeit in Bhopal sehr interessiert sei, ihr jedoch entsprechende medizinische Einrichtungen fehlten.

Aussagen über die tatsächliche Prävalenz der "Pelvic Inflammatory Disease" (PID) in Bhopal erscheinen problematisch, da die hohen Prozentzahlen von BANG sich bei der NRAPC-Studie nicht bestätigen ließen. Erstaunlich aber ist, daß man nur in verhältnismäßig wenigen Fällen Hinweise auf eine Infektion fand. In Indien liegt der "Pelvic Inflammatory Disease" zumeist eine Infektion mit *Escherichia coli* (mangelnde Hygiene beim Stuhlgang) oder Anaerobiern zugrunde. Seltener Ursachen sind Tuberkulose, Gonorrhoe, septischer Abort oder infizierte Intrauterinpressare (KOCHAR 1980).

Über einen möglichen Zusammenhang von Vergiftungen mit gynäkologischer Symptomatik gibt es kaum Arbeiten in der Literatur. Besser belegt sind psychosomatische Momente, die Menstruationsstörungen (YOUNGS et al. 1983), akute Adnexitiden (RICHTER 1983) oder vermehrten Fluor (YOUNGS et al. 1983) auslösen können. Letzterer ist dann - wie in Bhopal - typischerweise weißlich und nicht stinkend.

b) Männliches Reproduktionssystem

Klagen von Männern über Impotenz könnten mit den chronischen Atemwegserkrankungen zusammenhängen. SEMPLE et al. fanden

1984 bei Patienten mit ideopathischer Lungenfibrose eine Beziehung zwischen dem Sauerstoffpartialdruck im Blut und dem Testosteronspiegel. Die meisten der untersuchten Männer litten unter Impotenz.

Andererseits kommen in Bhopal auch psychische Momente in Betracht. Rund einen Monat nach dem Zusammenbruch einer Fußgängerüberführung, bei dem 114 Menschen unter den Trümmern begraben worden waren, klagten 16,7 % der Überlebenden Augenzeugen über ein vermindertes sexuelles Interesse (WILKINSON 1983). Solche Symptome können über Jahre bestehen bleiben (LEOPOLD et al. 1963) oder gar bis zur völligen Impotenz (bzw. Frigidität bei Frauen) fortschreiten (MOOLIN 1967).

2. Aborte, Totgeburten, Frühgeburten

Auf 1000 Lebendgeburten fallen im indischen Landesdurchschnitt 11 (1,1 %) Totgeburten (SHUKLA 1982). Die vom ICMR angegebene Rate von 5/97 entspräche 5,15 % und läge damit erheblich über dem Landesdurchschnitt.

Dagegen wäre die Abortrate von 17/97 (17,5 %) nicht erhöht, wenn man annimmt, daß in Indien 16 bis 19 % aller Schwangerschaften mit einem Spontanabort enden (SHUKLA 1982, USA: 15 % nach WILCOX et al. 1981). Unseres Wissens stammen jedoch die Angaben des ICMR nicht aus randomisierten Feldstudien, sondern aus Krankenhausstatistiken. Die dort in Erscheinung getretenen Aborte düften daher nur einen Bruchteil der tatsächlich stattgefundenen entsprechen, zumal die allermeisten Spontanaborte als Frühabort vor der 12. Schwangerschaftswoche ablaufen (WILCOX 1983) und die Frau kaum zu einem Krankenhausbesuch veranlassen.

Verlaufsstudien des schwangerschaftsspezifischen Hormons β -HCG (humanes Choriongonadotropin) zeigten, daß im Durchschnitt auf einen bemerkten Abort drei unbemerkte kommen (MILLER et al. 1980). Ein Abort in den ersten Wochen ist

kaum von einer Regelblutung zu unterscheiden. Es wäre daher möglich, daß in Bhopal als Folge der Gaskatastrophe weit mehr Spontanaborte auftraten, als erfaßt wurden. Hinweise darauf könnte man erhalten, wenn man die tatsächlich beobachteten Geburten mit der Zahl der erwarteten vergleichen würde ("Standardized Fertility Ratio", LEVINE et al. 1981). Zu erwarten wäre retrospektiv ein Geburtenrückgang von Juni bis August 1985.

Erklärungen für eine erhöhte Abortrate könnten sein:

a) Sauerstoffmangel

Utero-plazentare Ischämie kann zum Absterben der Frucht im Mutterleib führen (PAGE et al. 1981). In Bhopal könnten daher akute oder chronische respiratorische Insuffizienz sowie eventuell eingeatmete Erstickungsgase wie Blausäure und Kohlenmonoxid (ASTRUP et al. 1972) zu einer erhöhten Spontanaborthäufigkeit beigetragen haben.

b) Toxische Einflüsse

Eine große Zahl von Substanzen wie Vinylchlorid, Styren, Phtalate, Kohlenstoffdisulfid, Stickoxid, polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxin, Ethylenoxid und verschiedene Metallverbindungen erhöhen beim Menschen die Spontanaborthäufigkeit (HEMMINKI et al. 1983).

Eine Übersicht über 234 Studien an Labortieren zeigte, daß allgemein ein Zusammenhang zwischen Vergiftungssymptomen bei der Mutter und dem Absterben der Frucht besteht. Man muß daher davon ausgehen, daß ein Stoff, der Vergiftungssymptome bei der Mutter hervorruft, in der Regel auch für die Frucht gefährlich ist. In einigen Fällen, z.B. Dichlorvos, kann die Frucht bereits absterben, bevor es bei der Mutter zu Vergiftungserscheinungen kommt (KHERA 1985).

c) *Psychischer Streß*

Tierversuche zeigten, daß psychischer Streß die Abort-häufigkeit sowie die Zahl der Totgeburten steigert (CALDWELL 1962). Auf internationalen Transporten verschickte Rhesusaffen neigten extrem zu Aborten. Die Neigung bildete sich zurück, sobald die Tiere es sich in ihrer neuen Umgebung eingerichtet hatten (VALERIO et al. 1969).

Als Ursache vermutet man eine katecholaminbedingte Verminderung des Utero-plazentaren Blutflusses (MORISHIMA et al. 1978).

Retrospektive Studien am Menschen ergaben, daß psychosoziale Streßerlebnisse in den letzten Wochen einer Schwangerschaft die Chance einer Frühgeburt erhöhen (NEWTON et al. 1979).

d) *Falsch positive Fälle*

Bei der Interpretation von Befragungen ist mit dem falsch positiven Fall zu rechnen, d.h., daß Frauen z.B. aus Besorgtheit über einen möglicherweise schädigenden Einfluß des Giftgases eine unregelmäßige Regelblutung als Abortereignis mißdeuten (HEMMINKI et al. 1983).

3. *Laktation*

Inwieweit es nach akuten Intoxikationen zur Abnahme der Milchproduktion stillender Mütter kommt, wurde bislang kaum untersucht. Bekannt ist eine Laktationshemmung durch Substanzen wie Pyridoxin (Vit. B₆), Östrogene, Antiöstrogene, Androgene oder Mutterkornalkaloide (KOCHENOUR 1980). Von den letzteren findet das 2-Brom- α -ergokryptin (PRAVIDEL^R) breite Anwendung zum Abstillen. Über den Einfluß der in Bhopal ausgetretenen Substanzen und deren Metaboliten auf die Laktation existieren keine Arbeiten.

Situationen, in denen es zu Angst oder Schmerz kommt, hemmen die Milchproduktion stillender Mütter (NEWTON et al. 1948). Dabei scheinen Prolaktin- und Oxytocinabgabe in der Hypophyse durch emotionelle Einflüsse gestört zu werden.

4. Mißbildungen

Es gab praktisch keine Möglichkeit vorherzusehen, wie viele Neugeborene mit Mißbildungen zur Welt kommen werden. Tierversuche zur Teratogenität von Methylisozyanat existierten nicht. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen wäre ohnehin fraglich gewesen, wie das Beispiel des Thalidomids (CONTERGAN^R) zeigte, das zwar am Menschen, kaum jedoch an Ratten und Mäusen Mißbildungen induziert (HILL et al. 1984). Zudem steht bis heute nicht endgültig fest, welches Gas in der fraglichen Nacht überhaupt ausgetreten ist.

Auch wenn die Häufigkeit grober, morphologisch leicht diagnostizierbarer Mißbildungen offensichtlich nicht zunahm, liegt möglicherweise eine Gefahr in subtilen, schwer erfaßbaren Mißbildungen des Nervensystems: Es ist bekannt, daß hypoxische Zustände (z.B. Lungenödem) während der Schwangerschaft zu Entwicklungsstörungen des kindlichen Gehirns führen können (MYERS 1979, pränatale Kohlenmonidexposition: MACTUTUS et al. 1984 und 1985). Solche neuropathologischen Mißbildungen gehen einher mit verminderter Lernleistung, Konzentrationsmangel, Überaktivität oder Persönlichkeitsanomalien. Bei der Geburt fallen sie in der Regel nicht auf, sondern manifestieren sich klinisch erst im Kindesalter (HILL et al. 1984, MILLER 1983).

Auch existiert eine Reihe teratogener Substanzen, bei denen zwischen Exposition während der Schwangerschaft und klinischer Manifestation der Mißbildung viele Jahre vergehen können (z.B. Diethylstilböstrol: HERBST et al. 1977).

Es erscheint daher nötig, die bislang veröffentlichten Zahlen zur Mißbildungsrate in Bhopal mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten.

K. Kanzerogenität

Auch die Frage, ob nach der Gasexposition in Bhopal vermehrt Krebserkrankungen auftraten, wird man erst in Jahren oder Jahrzehnten definitiv beantworten können. Zwei Anhaltspunkte raten zur Wachsamkeit:

1. Fibrosierende Alveolitis und Karzinomrisiko

In der Lunge kommt es im Anschluß an eine Reizgasinhalation zur Umwandlung respiratorischen Zylinderepithels in Plattenepithel. Die Zilienfunktion geht dabei verloren (Phosphoroxychlorid, Phosgen, Schwefelwasserstoff, Formaldehyd: HERZOG et al. 1955, Diisozyanate: HENSCHLER et al. 1962). Ob diese Metaplasien beim Menschen Prädilektionsstellen der Entartung oder gar präkanzeröse Prozesse darstellen, ist nicht eindeutig erwiesen. Gesichert ist jedoch ein Zusammenhang zwischen Metaplasien, wie sie bei der fibrosierenden Alveolitis oder Lungenfibrose zu finden sind, und einem erhöhtem Risiko für Bronchialkarzinome. In diesen Fällen scheint auch eine erhöhte Empfindlichkeit für Kanzerogene (z.B. Tabakrauch) zu bestehen (TURNER-WARWICK et al. 1980; DOERR et al. 1983).

2. Potentielle Mutagenität von Methylisozyanat

Zur Mutagenität von Methylisozyanat existierten keine zuverlässigen Angaben. Daraus läßt sich nicht schließen, daß Methylisozyanat in dieser Hinsicht unbedenklich wäre, sondern nur, daß sich Toxikologen bislang nur wenig mit diesem Stoff beschäftigt haben. Es liegt durchaus nahe, für Isozyanate eine gewisse mutagene Potenz anzunehmen, da sie mit Nukleo-

tiden und Nukleosiden eine große Zahl zum Teil irreversibler Reaktionen eingehen (COHEN et al. 1977). Außerdem könnte Dimethylamin das im Körper über Monomethylamin aus Methylisocyanat entsteht, mit Nitriten aus Darm oder Urin zum kanzerogenen Dimethylnitrosamin reagiert haben (CHALLIS et al. 1982, HENSCHLER 1984).

Die Tatsache, daß es sich in Bhopal nicht um eine chronische, sondern um eine akute Exposition gehandelt hat, spricht nicht gegen diese Überlegung; denn für die karzinogene Potenz ist im wesentlichen die Gesamtdosis entscheidend, die aufgenommen wurde (CHALLIS et al. 1982).

ANDERSEN et al. testeten 1980 fünf verschiedene Isozyanate im AMES-Test und fanden eindeutig positive Ergebnisse für die bekannten aromatischen Isozyanate Toluylendiisocyanat und Methyldiphenylisocyanat. Nicht eindeutig war das Ergebnis für das aromatische 1-Naphtylisocyanat, während das aromatische Phenylisocyanat und das aliphatische 1,6-Hexandiisocyanat nicht mutagen wirkten. Aus dem letzteren Ergebnis generell abzuleiten, daß aliphatische Isozyanate und somit auch Methylisocyanat, nicht mutagen wirken (DILLER 1985), erscheint nicht begründet.

III. Kritik an der medizinischen Versorgung

A. Medizinische Versorgung in der Akutphase

1. Information

UNION CARBIDE hatte in Bhopal anscheinend nur die eigenen Mitarbeiter, nicht aber die Bevölkerung in der Umgebung des Werks darüber aufgeklärt, wie man sich bei einem größeren Gasaustritt zweckmäßig verhält. Schon ein nasses Tuch vor dem Mund und ruhiges Verharren in einer Ecke des Wohnraums hätte vermutlich vielen das Leben gerettet.

Bei der Kritik an indischen Verhältnissen kann man allerdings fragen, wie in der Bundesrepublik wohl Betroffene reagiert hätten. Leverkusener Bürger, die im Umkreis von 1 km um das BAYERWERK wohnen (Auswahl zufällig nach Telefonbuch und Stadtplan) konnten im Rahmen einer kleinen Stichprobe am Telefon meist das offizielle Sirenensignal für den Katastrophenfall nicht eindeutig benennen. Gasmasken waren nicht vorhanden, und Katastrophenübungen seien nur werksintern abgehalten worden.

Der TÜV Rheinland errechnete 1978, was geschehen würde, wenn im BAYERWERK Leverkusen 1 m³ flüssiges Phosgen entweichen würde, und kam dabei auf etwa 2000 Tote und 17.000 lebensgefährlich Verletzte (HUHLE 1985).

Derzeit sind bei der AMERICAN CHEMICAL SOCIETY weit über eine Million Verbindungen registriert, von denen sich etwa 100.000 im täglichen Gebrauch befinden. Die biologischen Wirkungen der meisten dieser Stoffe sind nicht bekannt (LONGO 1980).

Unbedingt erforderlich erscheint daher ein Ausbau des 1977 als UNO-Programm gegründeten INTERNATIONAL REGISTER OF POTENTIALLY TOXIC CHEMICALS (IRPTC) als zentrale Informationsstelle. Die Institution verfügte bislang nur über geringe finanzielle Ressourcen und konnte nur wenige Datenprofile erarbeiten (HUHLE 1985).

Voraussetzung dafür wäre, daß Betriebe der chemischen Industrie toxikologische Daten nicht "streng vertraulich" oder gänzlich geheimhalten würden.

Es ist unverständlich, daß der werksärztliche Dienst von UNION CARBIDE in Bhopal trotz der relativ großen Lagermengen an Methylisozyanat anscheinend nicht hinreichend für Intoxikationen größeren Ausmaßes informiert und ausgerüstet war. Methylisozyanat war zum Zeitpunkt des Gasaustritts weltweit (NIOSH 1978) und nicht zuletzt auch bei UNION CARBIDE (UNION CARBIDE 1976) als potentes Lungenreizgas bekannt.

2. Koordination

Es war in Bhopal nicht geglückt, eine von allen Seiten akzeptable und kompetente Koordinationsstelle einzurichten. In Frage gekommen wäre z.B. ein Gremium verschiedener Chefarzte des GANDHI MEDICAL COLLEGE und klinisch erfahrener Toxikologen. Da sich die Schäden nicht auf einzelne Organe beschränkten, wäre es wesentlich auf interdisziplinäre Zusammenarbeit angekommen.

Für den Idealfall schlugen ALDRIDGE et al. 1985 die Schaffung einer rund um die Uhr erreichbaren Expertengruppe vor. Kurze Reaktionszeiten, finanzielle Mittel und das Recht auf freien Zutritt zum Unfallort müßten von vornherein gesichert sein. Auf nationaler oder internationaler Ebene (z.B. unter Schirmherrschaft der WHO) könnte ein derartiges System zunächst als Pilotprojekt eingerichtet werden.

Offensichtlich war man auch bei der Bundesregierung in Bonn auf einen toxikologischen Notfall im Ausland nicht genügend vorbereitet. So sagte der damals beim Auswärtigen Amt für die Bhopalhilfe zuständige Mitarbeiter später auf die Frage, warum nicht die in der Bundesrepublik für toxikologische Notfälle eingerichteten Giftinformationszentren mit der Sofort-

hilfe beauftragt worden waren: "Das ist ein Gebiet, das uns bis dahin ziemlich fremd war, und wir hatten also im Grunde nur ein paar Stunden, um uns da mal rasch reinzuarbeiten ... Die Frage der Abrufbarkeit und der Bereitschaft spielten auch eine wichtige Rolle."

3. Einige medizinische Maßnahmen in der Akutphase

Allein aus der Angabe, daß es sich bei Methylisocyanat um ein potentes Lungenreizgas handelt (s.o.), hätten sich die wesentlichen Grundzüge der Therapie ableiten lassen. Reizgasintoxikationen mit chemisch sehr unterschiedlichen Noxen werden weitgehend gleichartig behandelt (PETRY 1980, DILLER 1978, FRUHMANN et al. 1974).

a) Dekontamination

Obwohl es sich in Bhopal um den Austritt eines Gases gehandelt hatte, wäre ein sofortiger Wechsel getragener Kleidung sinnvoll gewesen. Schon das neblige Aussehen der Gaswolke hätte den Verdacht erwecken können, daß mit dem Gas auch kleinste Flüssigkeitströpfchen und möglicherweise darin gelöste Feststoffe ausgetreten waren. Zwar ist unwahrscheinlich, daß sich Zyanidsalze auf der Haut niederschlugen (s.S. 80), doch könnten wenig flüchtige Reaktionsprodukte (vgl. Zusammensetzung des Tankrestes S. 15) oder hydrolytisch gebildetes Monomethylamin (s.S. 75) für die nach kurzer Zeit bei den Helfern aufgetretenen Symptome verantwortlich gewesen sein.

Hätte es sich tatsächlich, wie zunächst angenommen, um eine Alkylphosphatvergiftung gehandelt, hätte das Nichtwechseln der Kleidung und unterlassene Abwaschen der Hautoberfläche bei dem bekannt stabilen Charakter der Alkylphosphate (KLIMMER 1971) vermutlich gravierende Folgen gehabt.

b) Toxisches Lungenödem

Kaum ein Arzt wird im Laufe seines Berufslebens mit dem Bild des toxischen Lungenödems konfrontiert. Er wird daher geneigt sein, zunächst das Spektrum an Therapiemaßnahmen anzuwenden, das er vom Umgang mit nicht-toxischen Lungenödemen her kennt. Aufgrund pathologisch faßbarer Veränderungen an der Blut-/Luftschränke nimmt die Therapie des toxischen Lungenödems jedoch eine gewisse Sonderstellung ein. Zahlreiche bewährte Maßnahmen wie Sauerstoffgabe oder Diuretika sind umstritten (FRUHMANN et al. 1974, DILLER 1978). Wirksam hingegen sind hochdosierte Glukocorticoide, die man, möglichst kombiniert, systemisch und lokal inhalativ verabreicht (DILLER 1984).

Erfahrungen mit inhalierten Corticosteroiden zeigten, daß diese nur wirksam sind, wenn sie prophylaktisch oder spätestens wenige Stunden nach Inhalation des Reizgases gegeben wurden.

BRAND vergiftete Ratten mit 8 ppm Phosgen über 30 min und behandelte sie anschließend über einen Orotrachealtubus mit aerosolförmigem Dexamethason-21-isonikotinat (AUXILOSON^R). Er erreichte damit eine Hemmung des Lungenödems in 52,72 % (Gabe unmittelbar nach Vergiftung), 40,94 % (Gabe nach einer Stunde) und 7,09 % (Gabe nach zwei Stunden). Der letzte Wert war bereits nicht mehr signifikant gegenüber Placeboversuchen verändert (BRAND 1971). Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (z.B. RENOVANZ 1976).

Bei bereits ausgebildetem interstitiellen (in der Latenzphase) oder gar manifestem, alveolären Ödem scheinen kaum Aerosolteilchen den Ort der Wirkung (Lungenkapillaren) zu erreichen, oder die Schädigung ist dort schon zu weit fortgeschritten, um das Ödem noch zu verhindern (BRAND 1971).

Die Angaben von DAUNDERER, er habe noch fünf Tage nach der Exposition mit AUXILOSON^R-Sprays ausschließlich und mit unmittelbar sichtbarem Erfolg klinisch manifeste Lungenödeme behandelt, passen nicht zu den bisherigen Erfahrungen mit Corticosteroidaerosolen.

Außer systemisch und lokal applizierten Corticosteroiden wäre eine Überdruckbeatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) sinnvoll gewesen (DILLER 1984, MALY 1970). Dabei wirkt der erhöhte intraalveoläre Druck dem Zusammenfallen von Alveolen entgegen. Die Maßnahme stellt allerdings technische Anforderungen, die in Bhopal nur für wenige Patienten realisierbar gewesen wäre.

Vorsicht ist außerdem bei Patienten mit begleitendem Hirnödem geboten, da ein positiv endexpiratorischer Druck den venösen cerebralen Blutabfluß behindern kann (JÖRG 1985).

Wegen der unter Umständen mehrere Tage währenden Latenzzeit wäre es sinnvoll gewesen, nicht nur klinisch symptomatische Lungenödeme zu behandeln, sondern prinzipiell jeden Exponierten zu beobachten. Dies hätte durch großräumigen Transport in die Vorfelder sämtlicher erreichbarer medizinischen Einrichtungen erfolgen können. Die in großem Umfang vorhandenen, militärischen Transportkapazitäten wurden in Bhopal für diese Aufgabe kaum genutzt.

Positiv zu beurteilen ist retrospektiv der großzügige Einsatz von Antibiotika. Auch wenn sich damit der Verlauf des toxischen Lungenödems nicht beeinflussen ließ, wurde vermutlich ein zweites Ansteigen der Todeszahlen durch Sekundärinfektionen verhindert. Im Ersten Weltkrieg waren tödliche Pneumonien eine gefürchtete Komplikation nach Kampfgasexposition (MEDICAL MANUAL OF CHEMICAL WARFARE 1942).

c) Begleitendes Hirnödem

Ziel der Hirnödembehandlung ist die Verminderung des intrakraniellen Druckes, da dieser zur Abnahme des effektiven cerebralen Perfusionsdrucks und zu Einklemmungserscheinungen führen kann.

Unumstritten ist die den venösen Abfluß unterstützende Anhebung des Oberkörpers auf 30 bis 40° (HULME et al. 1976). Durch Hyperventilation bis zu einem Kohlendioxidpartialdruck (P_{CO_2}) von 30 mmHg läßt sich über eine hypokapnie-

bedingte Engstellung der Hirngefäße der intrakranielle Druck weiter senken (JONES 1981). Sauerstoffbeatmung kommt ebenfalls in Frage (HARTMANN 1983), im Falle von Bhopal ist allerdings zu bedenken, daß Sauerstoffkonzentrationen über 50 % ihrerseits lungentoxisch wirken und nach längerer Anwendung selbst zum Lungenödem führen können (JÖRG 1985).

Onkotherapeutisch wirksame, hypertone Lösungen (z.B. niedermolekulare Dextrane) senken zwar nur geringfügig den Hirndruck, verbessern jedoch durch Hämodilution die cerebrale Durchblutung (JÖRG 1985). Ihr Einsatz wäre in Bhopal als Schockprophylaxe und zur Verminderung erhöhter Hämatokritwerte gerechtfertigt gewesen.

Die systemische Gabe hochdosierter Corticosteroide war in Bhopal schon wegen des toxischen Lungenödems (s.o.) indiziert. Auch wenn ihre hirndrucksenkende Wirkung nicht in allen Fällen gesichert ist, bilden sie nach wie vor (meist als Dexamethason) einen Bestandteil der Hirnödemtherapie (KÖHLER 1984).

Viele andere Pharmaka sind entweder in ihrer Wirkung auf den Hirndruck umstritten (z.B. Diuretika, Osmotherapeutika: HARTMANN 1983) oder wären für Bhopal zu aufwendig gewesen (Barbiturate: MARSHALL et al. 1979).

d) Augenverätzungen

Sofortige Spülung (mit isotonischem Phosphatpuffer¹, Kochsalzlösung oder Wasser; vgl. POSER 1983) lokale Breitbandantibiotika als Infektionsprophylaxe (z.B. Gentamycin) und ein Mydriakum als Glaukomprophylaxe (z.B. Atropin oder Homatropin) gehören zu den Basismaßnahmen nach einer Augenverätzung (PFISTER 1983). Ihre Anwendung in Bhopal trug mög-

1 kontraindiziert bei Kalkverätzungen wegen Niederschlags von Kalziumphosphat (Gips) auf der Cornea

licherweise mit dazu bei, daß gefürchtete Komplikationen weitgehend ausblieben.

Auch Corticosteroide als Augentropfen, die man anfangs verabreichte, haben nach neueren Arbeiten, zumindest innerhalb der ersten sieben Tage, ihre Berechtigung (PFISTER 1983, REIM et al. 1982).

Nicht angewendet wurden in Bhopal lokale Ascorbinsäurelösungen (unterstützt durch orale Vitamin-C-Gaben), wie sie REIM et al. empfahlen (REIM et al. 1982). Ob Kollagenaseinhibitoren (z.B. Medryson, Penicillamin) oder nicht-steroidale Entzündungshemmer (z.B. Indometazin) etwas gebracht hätten, ist fraglich.

e) Akute Zyanidvergiftung

Seit 1885 ist bekannt, daß sich Natriumthiosulfat i.v. als potentes Antidot bei Blausäurevergiftungen einsetzen läßt (FLURY et al. 1919). Der zweiwertige "Sulfan-Schwefel" des Thiosulfats überführt Zyanidionen mit Hilfe der Rhodanase (Sulfurtransferase) in die weit weniger toxischen Thiozyanationen, die mit dem Urin ausgeschieden werden (WESTLEY 1980 und 1981/2). Außer einer möglichen Hypernatriämie bei Gabe hoher Dosen sind keine Nebenwirkungen bekannt (SCHULZ 1984).

Nachteilig ist, daß die Wirkung erst nach mehreren Minuten einsetzt (FRIEDBERG 1968). Im Falle einer akuten, lebensbedrohlichen Zyanidvergiftung hat es sich daher bewährt, erst einen rasch wirksamen Methämoglobinbildner wie Amylnitrit oder 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) zu verabreichen, um Zyanidionen bis zum Einsetzen der Wirkung des Natriumthiosulfats zunächst an Methämoglobin zu binden. Die Methämoglobinbilder selbst vermögen dabei nicht den Blutzyanidspiegel zu senken, sondern können lediglich einen gewissen zeitlichen Aufschub bis zum Einsetzen der Vergiftungssymptome bewirken.

Unter diesem Gesichtspunkt ist die von DAUNDERER fünf Tage nach der Exposition in Bhopal praktizierte Gabe von 4-DMAP kritisch zu beurteilen. Laut WEGER (1969) sind spätestens zehn Minuten nach Applikation von 3,25 mg/kg 4-DMAP rund 30 % des Blutfarbstoffes in Methämoglobin umgewandelt. Durch Übergang des zentralen Eisenatoms in den dreiwertigen Zustand ist Methämoglobin nicht mehr in der Lage, Sauerstoff zu binden und am Sauerstofftransport teilzunehmen (HENSCHLER 1980). Für die in Bhopal mit 4-DMAP behandelten Patienten dürfte dies eine zusätzliche Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz und cerebralen Sauerstoffversorgung bedeutet haben. Auch bei Vorhandensein erhöhter Blutzyanidkonzentrationen wäre fünf Tage nach der Exposition 4-DMAP weder parenteral noch als Tabletten indiziert gewesen.

B. Medizinische Versorgung nach der Akutphase

Voraussetzung für dauerhafte Therapieerfolge ist eine ausreichende und in der Zusammensetzung ausgewogene Ernährung der betroffenen Bevölkerung. Unterernährung und Infektionskrankheiten verstärken sich im Sinne eines Circulus vitiosus: Zum einen schwächen ausgeprägte Formen von Unterernährung humorale wie auch zelluläre Infektabwehrmechanismen. So beobachtete man ein Ausbleiben der B-Zell-Reaktion auf bakterielle wie virale Antigene und fand eine verminderte Zahl von Immunzellen in Knochenmark, Milz, Peyer'schen Plaques, Lymphknoten und Leber in Fällen mäßiger bis schwerer Unterernährung (MATA 1975). Zum anderen werden Infektionserkrankungen häufig begleitet von Symptomen wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall, Maldigestion oder Malabsorption, die ihrerseits die Unterernährung verstärken (Indien: vgl. SHUKLA 1982).

Es ist anzunehmen, daß diese Zusammenhänge in Bhopal noch durch expositionsbedingte Vorschädigungen an Bedeutung gewinnen.

Langfristigen Therapiebemühungen gemeinsam ist, daß sie von Arzt und Patient ein hohes Maß an Kontinuität und Compliance verlangen. Gerade bei chronischen Lungenerkrankungen warnt

SCHMIDT davor, bei vorübergehendem Rückgang der Beschwerden mit den therapeutischen Bemühungen nachzulassen. Wesentlich erscheint, daß der Patient versteht, warum die (unter Umständen lebenslange) Therapie notwendig ist (SCHMIDT 1984). Solchen vertrauensbildenden Maßnahmen wurde in Bhopal wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Wir hatten kaum offizielle Ansätze gesehen, Patienten über Art der Erkrankung, verordnete Therapie, Modus der Tabletteneinnahme oder zu erwartende Nebenwirkungen konsequent aufzuklären.

Bei der meist ähnlichen Symptomatik hätten möglicherweise Gruppenunterricht und mediengestützte Gesundheitserziehung (z.B. Hinweise auf Zusammenhang zwischen Rauchen und Verschlechterung der bronchitischen Symptome) die zeitintensive Einzelberatung entlasten können.

1. Chronische Bronchitis und Lungenemphysem

Chronische Bronchitiden und Lungenemphyseme blieben offensichtlich als Spätfolgen bei vielen Gasexponierten in Bhopal bestehen. Trotz der voraussichtlichen Bedeutung dieser Krankheitsbilder lassen sich gerade hier am wenigsten allgemeine Therapierezepte nennen, da das Vorgehen stark dem individuellen Zustandsbild anzupassen ist. Es besteht prinzipiell keine Veranlassung, in Bhopal von allgemein bewährten Behandlungsschemata abzuweichen, da auch der "gewöhnlichen" chronischen Emphysembronchitis zumeist chemisch irritative oder toxische Noxen zugrunde liegen (Rauchen, Staub-Reizgasexposition am Arbeitsplatz, Immissionsbelastung, SELECTA 22 (1980), S. 287; Tagungsbericht).

Problematisch erscheint, daß Theophyllinderivate (ohne Überwachung des Theophyllinserumspiegels) in Bhopal in der Regel vor einem Behandlungsversuch mit aerosolförmigen β_2 -Sympathomimetika verabreicht wurden, obwohl sich mit letzteren oftmals ähnliche Wirkungen erreichen lassen. Auf diesen Fehler machte SCHMIDT wegen der stärkeren Nebenwirkungen von Theophyllinderivaten aufmerksam (SCHMIDT 1984).

In jüngster Zeit fand man, daß eine Kombination von Salbutamol-Aerosol und Beclomethasondipropionat-Aerosol besonders effektiv ist bei der Behandlung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen (AROSSA et al. 1985; PERRI et al.

1985). Da Corticosteroide sich zugleich günstig auf die fibrosierende Alveolitis auswirken können, erscheint diese Kombination für einen Einsatz in Bhopal versuchenswert.

Von Aerosolen sind weit weniger Nebenwirkungen zu erwarten als bei systemischer Gabe. Jahrelange, hochdosierte Therapie mit Beclomethasondipropionat-Aerosol beeinflusste nicht die Funktion der Nebennierenrinde (FRANCIS 1984). Auch sind mittlerweile Verlängerungsrohre auf dem Markt, mit denen sich ein versehentliches Verschlucken des Aerosols verhindern läßt.

Abgesehen von der Pharmakotherapie wäre die Anwendung von Physiotherapie möglicherweise sinnvoll gewesen. Auch wenn objektive Verbesserungen der Lungenfunktion schwer zu erzielen sind (WORTH et al. 1985), kann konsequente Atemgymnastik (z.B. Inspiration gegen Widerstand, "air-trapping", Üben der Zwerchfellatmung, Haltungsübungen etc.) subjektive Erleichterung beim Atmen bringen (HOLLMANN et al. 1964, SONNE et al. 1982).

2. Bronchiale Hyperreaktivität

Spezielle Therapiemaßnahmen gegen bronchiale Hyperreaktivität haben wir in Bhopal nicht gesehen. In Frage kämen in erster Linie Chromoglycinsäure, Ketotifen oder Oxatomid, die für ihre Schutzwirkung auf die Mastzellen bekannt sind (NOLTE 1983, FORCHE et al. 1985).

Langzeittherapie mit Corticosteroiden vermag die entzündliche Spätreaktion im Rahmen der bronchialen Hyperreaktivität zu unterdrücken, möglicherweise über eine Hemmung der Arachidonsäuresynthese (KAY 1982).

Bei beiden Prinzipien ist Geduld erforderlich, da bis zum Eintritt der Wirkung in der Regel mehrere Wochen vergehen.

3. Fibrosierende Alveolitis und Lungenfibrose

Die Pharmakotherapie der fibrosierenden Alveolitis und Lungenfibrose ist umstritten und die zu erwartenden Nebenwirkungen sind unter Umständen beachtlich. KEOGH et al.

stellten daher Broncholavage oder ⁶⁷Gallium-Szintigraphie an den Anfang der Therapie und richteten die Aggressivität ihres Vorgehens nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen (KEOGH et al. 1982).

DAUM empfahl dieses Vorgehen auch für Bhopal. Dazu wären allerdings zusätzliche Bronchoskope und Lungenpezialisten erforderlich gewesen.

Zur Standardtherapie der Lungenfibrose gehören Corticosteroide, die bisweilen ein Fortschreiten der Entzündungsreaktion, Proliferation und Fibrosierung hemmen können (KAISER 1977). TUKIAINEN et al. erzielten damit 1984 bei 30 % der therapierten Patienten mit ideopathischer, fibrosierender Alveolitis objektive Verbesserungen der Lungenfunktion. Besonders Fälle mit stark ausgeprägter entzündlicher Komponente sprachen gut auf Corticosteroide an, im Gegensatz zu Fällen mit vermehrt fibrotischem Geschehen. Die Autoren empfahlen eine sechsmonatige Initialtherapie, nach deren Ablauf die Therapie je nach Ergebnis der Lungenfunktion weitergeführt oder abgebrochen wird.

Nach PANDE (1981) korrelieren Vitalkapazität, MMFR (Maximum Midexpiratory Flow Rate) und CO-Transferfaktor recht gut mit dem Schweregrad der Fibrose.

Um den bekannten Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Corticosteroiden (z.B. Cushing-Symptomatik, Diabetes, Osteoporose, Myopathie, Magenbeschwerden, Infektionen, Katarakt) rechtzeitig begegnen zu können, empfahl KAISER mindestens alle 14 Tage ärztliche Kontrollen. Intramuskuläre Corticosteroidinjektionen (in Bhopal üblich) seien wegen möglicher Komplikationen obsolet (KAISER 1977).

Um überhaupt Erfolge zu erzielen, ist eine monate-, jahre- oder sogar lebenslange Corticosteroidtherapie erforderlich. Von der in Bhopal teilweise üblichen Kurzzeittherapie über drei bis fünf Tage ist kaum ein Einfluß auf die fibrosierenden Lungenprozesse zu erwarten.

Durch gleichzeitige Applikation von aerosolförmigen Corticosteroiden ließe sich eventuell die systemische Corticosteroiddosis reduzieren (ULMER 1983). LINKLATER berichtete 1974 von einer Frau mit intersistitieller Lungenfibrose, die unter systemischer Gabe von 30 mg Prednisolon bereits eine typische Cushing-Symptomatik entwickelt hatte. Unter gleichzeitiger Inhalation von Beclomethasondipropionat-Aerosol besserte sich die Atemnot, und die systemische Dosis konnte bis zum Verschwinden der Cushing-Symptomatik reduziert werden.

In Bhopal wäre außerdem vorteilhaft gewesen, daß unter Aerosoltherapie nur ein relativ geringer Anteil des Corticosteroids in den systemischen Kreislauf gelangt (FRANCIS 1984, SPARKES 1974). Im Unterschied zur systemischen Therapie ist damit der immunsuppressive Corticosteroideffekt, der zu Sekundärinfektionen oder Exazerbation vorbestehender Infektionen (in Bhopal z.B. Tuberkulose) beitragen könnte, weit geringer einzuschätzen.

Erbringen Corticosteroide auf die Dauer keine Besserung, wäre auch an Azathioprin (Purinantagonist, Immunsuppressivum) oder Penicillamin (verhindert Kollagenvernetzung, Immunsuppressivum) zu denken (SEITH 1976, MEIER-SYDOW et al. 1979). Diese Medikamente haben jedoch schwerere Nebenwirkungen und erfordern ständige Kontrollen. In Kenntnis der örtlichen Möglichkeiten wäre ihr Einsatz in Bhopal nicht gerechtfertigt. Es fragt sich auch, ob immunsuppressive Medikamente bei einer toxisch verursachten Lungenfibrose die gleichen Wirkungen zeigen wie bei der ideopathischen Lungenfibrose, für die Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung vorliegen (MEIER-SYDOW et al. 1979).

4. "Posttraumatic Stress Disorder"

Da in Bhopal das Bild der "Posttraumatic Stress Disorder" so gut wie unbekannt war, fehlte eine spezifische Behandlung. Gewisse Erleichterungen hätten sich vermutlich mit Psychopharmaka erzielen lassen: Zehn Patienten, die BURSTEIN 1984

mit Imipramin (Antidepressivum) über zwei bis drei Wochen behandelte, klagten signifikant über weniger Zurückerinnerungen an das Ereignis und weniger Alpträume und Schlafstörungen.

Diazepam wäre eventuell in Fällen vermehrter Ängstlichkeit erfolgversprechend. Es fragt sich jedoch, ob es in Bhopal gelungen wäre, die für einen verantwortungsvollen Einsatz potenter Psychopharmaka notwendige Compliance zu erreichen.

KLEBER¹ schlug aufgrund eines Vergleichs des Symptombildes der "Posttraumatic Stress Disorder" mit Vergiftungsbildern homöopathischer Arzneimittel die Gabe von Aconit (in der Potenz C₂₀₀-C₁₀₀₀₀; in Indien bekannt) oder Anhalonium vor. Sollten sich unter dieser Therapie keine Verbesserungen zeigen, kämen Bachtropfen (in Indien als "Bachflower remedies" bekannt) in Betracht, mit denen er angeblich Therapieerfolge bei entlassenen Strafgefangenen und Flüchtlingen aus vietnamesischen Konzentrationslagern erzielt hat.

Trotz aller Kritik an der Wirksamkeit homöopathischer Medikamente hierzulande ist im Fall von Bhopal zu bedenken, daß sich die auf den deutschen Arzt Samuel Hahnemann zurückgehende Lehre von der klassischen Homöopathie in Indien großer Beliebtheit erfreut. An vielen medizinischen Fakultäten existieren homöopathische Lehrstühle, und etliche große Krankenhäuser behandeln streng nach den Regeln der klassischen Homöopathie.

Chronische oder schwere Verlaufsformen der "Posttraumatic Stress Disorder" erfordern nach ANDRAESEN (1980) psychotherapeutische Methoden, die Einsicht, Katharsis und Abreaktion ermöglichen.

1 Persönliche Mitteilung von Dr. J. KLEBER, ehemaliger Mitarbeiter der Toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, derzeit als homöopathisch arbeitender Arzt in freier Praxis tätig

In Fällen persistierender Gasphobie ist möglicherweise ein Versuch mit desensibilisierender Verhaltenstherapie indiziert, unterstützt durch Einsatz von Psychopharmaka (KLEIN et al. 1983).

Psychotherapeutische Methoden verlangen jedoch einen hohen Aufwand an Fachkräften und Organisation.

5. Chronische Zyanidvergiftung und Natriumthiosulfat

Mangels zuverlässiger, kontrollierter Therapiestudien ist bis heute nicht geklärt, ob parenteral verabreichtes Natriumthiosulfat längere Zeit nach der Exposition noch Zustandsverbesserungen bewirkte.

Selbst wenn dies der Fall gewesen sein sollte, wäre der Schluß auf das Vorhandensein von Zyanidionen nicht zwingend. In der Vergangenheit wurden viele wirksame Pharmaka zufällig entdeckt, und ihr eigentlicher Wirkungsmechanismus liegt bis heute im Dunkeln.

Thiosulfate sind potente Donatoren für zweiwertigen Sulfan-Schwefel (WESTLEY 1980) und haben eine Reihe biochemischer Eigenschaften, deren Bedeutung bislang nicht vollständig verstanden ist (z.B. Aktivitätserhöhung lysosomaler Arylsulfatase, KRESSE et al. 1980, oder Polymerisationsförderung von IgM-Untereinheiten, KONIECZNY et al. 1975).

Angesichts der weltweiten Verbreitung von Isozyanaten wäre eine Klärung der Frage, ob sich Natriumthiosulfat möglicherweise bei Intoxikationen mit Isozyanaten als Antidot einsetzen läßt, von weitreichender Bedeutung.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der Nacht zum 3. Dezember 1984 entwich im Chemiewerk UNION CARBIDE, Bhopal, aus einem Vorratstank für Methylisocyanat eine Gaswolke, die sich auf etwa 100 km² Stadtgebiet ausbreitete und in der akuten Phase zum Tod von schätzungsweise 2500 Menschen führte.

Ein Vergleich der beobachteten Sofortsymptomatik mit bekannten Vergiftungsbildern spricht nicht gegen die Annahme, daß der Großteil der Gaswolke aus Methylisocyanat bestand, möglicherweise im Gemisch mit pyrolytisch entstandener Blausäure und Kohlenmonoxid. Theoretische Überlegungen legen außerdem einen gewissen Prozentsatz an Phosgen nahe. Ob diesen Beimengungen eine toxikologische Bedeutung zukam, ist nicht eindeutig zu entscheiden.

Als Todesursache ist in den meisten Fällen ein toxisches Lungenödem anzunehmen, bisweilen mit begleitendem Hirn-ödem. Überrascht schien man von offensichtlich bis zu mehreren Tagen langen Latenzzeiten, die in Fällen aufgetreten sein dürften, wo Exponierte eine vergleichsweise geringe, aber gerade noch tödliche Gasdosis eingeatmet hatten.

Im Mittelpunkt chronisch persistierender Veränderungen stehen chronische Bronchitis, bronchiale Hyperreaktivität, Bronchiolitis obliterans, fibrosierende Alveolitis, neurologische Defizite nach Überlebter Hypoxie oder Hirn-ödem, "Posttraumatic Stress Disorder" und gynäkologische Beschwerden ungeklärter Genese. Eine akute Zunahme der Inzidenz größtenteils unbemerkter Spontanaborte ist retrospektiv wahrscheinlich. Bezüglich Mißbildungen bei Neugeborenen und Kanzerogenität des Gases sind derzeit noch keine endgültigen Aussagen zu machen. Bei vermehrter Ausbildung fibrotischer Lungenveränderungen wäre mit einer Zunahme des Bronchialkarzinomrisikos zu rechnen. Unvertretbar erscheint die Annahme einer chronischen Zyanidvergiftung.

Der Gasaustritt traf Bevölkerung und offizielle Stellen unvorbereitet. Meinungsverschiedenheiten führten zur Spaltung in der Ärzteschaft, wobei es auch in der Folgezeit nicht gelang, eine allgemein akzeptierte Koordinationsstelle einzurichten. Verbindliche Therapierichtlinien wurden nicht ausgegeben.

Als Basistherapeutika benutzte man im März/April 1985 zumeist Corticosteroide, Theophyllinderivate, Antibiotika und Hustensäfte. Die Applikation von Pharmaka als Aerosol hatte kaum Eingang in die Behandlung gefunden. Heftig umstritten war der Einsatz von Natriumthiosulfat. Therapieerfolge ließen sich schwer beurteilen, da exakte Krankengeschichten und Verlaufskontrollen fehlten. Aus dem Vergleich mit bekannten Krankheits- und Vergiftungsbildern sind folgende Empfehlungen abzuleiten:

- Verstärkung compliancebildender Maßnahmen
- Sicherstellung einer kalorisch und in der Zusammensetzung ausreichenden Ernährung
- Schaffung einheitlicher Registrier- und Beurteilungskriterien mit standardisierter Dokumentation von Befunden
- Durchführung von bronchoalveolären Lavagen zur Verlaufskontrolle
- in geeigneten Fällen ergänzende Behandlung mit aerosolförmigen Corticosteroiden und β_2 -Sympathomimetika, mastzellschützenden Medikamenten und Physiotherapie
- gezielte Erfassung von Symptomen der "Posttraumatic Stress Disorder" und Therapieversuch mit medikamentös unterstützter Psychotherapie
- Antikörperbestimmungen zum Ausschluß einer Sensibilisierung gegen Isozyanate
- retrospektiver Nachweis von Spontanaborten durch vergleichende Analyse der Geburtenzahlen ("Standardized Fertility Ratio")
- Untersuchung von Kindern auf neurophatologische Mißbildungen
- eindeutige Klärung der Frage, ob Natriumthiosulfatgabe bei Isozyanatintoxikationen sinnvoll ist.

Schlussbemerkungen

Es ist nicht anzunehmen, daß sich mit einer nach westlichen Maßstäben optimalen medizinischen Akutversorgung ein Großteil der Soforttoten unter den Katastrophenbedingungen in Bhopal hätte retten lassen. Trotz der kurzfristig berechtigten Forderung nach einem Ausbau katastrophenmedizinischer Einrichtungen, vornehmlich in der Umgebung potentiell gefährdender Industrieanlagen, ist langfristig von präventiven Maßnahmen mehr Schutz zu erwarten.

Dies hätte zu bedeuten: Verringerung der zulässigen Lager- und Transportmengen toxischer Substanzen, Benutzung von Herstellungsverfahren, bei denen keine hochgiftigen Zwischenprodukte anfallen, sowie eine kritische Beurteilung von Technologieexporten in Länder, in denen das Problembewußtsein für die damit verbundenen Gefahren nicht besteht.

Einige Informationsquellen

1. BANG-Studie

Vom 27. Februar bis 15. März 1985 untersuchte die Gynäkologin Dr. R. BANG 114 Frauen aus den stark betroffenen Gebieten J.P. Nagar und Kazi Camp und stellte sie 104 Frauen aus den kaum betroffenen Gebieten Sudema Nagar und Roshanpura gegenüber, deren sozioökonomischer Status vergleichbar erschien.

Anschrift: Dr. RANI BANG
Post-Gopuri
Dt. Wardha 442 114, India

2. DSF-Bericht

Ein Team des DELHI SCIENCE FORUM (DSF), einer unabhängigen Organisation von Wissenschaftlern und Technikern, besuchte Bhopal vom 9. bis 11. Dezember 1984. Der 46seitige Bericht ist erhältlich über

DELHI SCIENCE FORUM (DSF)
B-1, 2nd floor
J.Block SAKET
New Delhi 110 017, India

3. MFC-Studie

Vom 25. bis 25. März 1985 verglich ein Team der unabhängigen Ärztegruppe MEDICO FRIEND CIRCLE, Bangalore, in einer Feldstudie 148 zufällig ermittelte Bewohner des stark exponierten J.P. Nagar mit 138 kaum Exponierten aus Anna Nagar, ca. 10 km von UNION CARBIDE entfernt. Leider wurde diese Untersuchung nicht mit der zur selben Zeit stattfindenden NRAPC-Studie (s.u.) koordiniert.

Der im Oktober 1985 erschienene 76seitige Bericht ist erhältlich über

MEDICO FRIEND CIRCLE (MFC)
Ravi Narayan
326, Vth Main, Ist Block, Koramangala,
Bangalore 560 034, India

4. NRAPC-Studie

Vom 16. bis 31. März 1985 organisierte das MAGRIK RAHAT AUR PUNARVAS COMMITTEE (NRAPC, Citizen Committee für Relief and Rehabilitation) mit Hilfe von 13 Ärzten des KEM HOSPITALS, Bombay, einer Vielzahl freiwilliger Helfer und dem als Koordinator agierenden Filmregisseur TAPAN BOSE eine Feldstudie in Bhopal. Man verglich 446 nach Zufallstabellen ermittelte Gasgeschädigte, die im Umkreis von 2 km um UNION CARBIDE wohnten, mit 123 weniger stark exponierten, 8 bis 10 km von UNION CARBIDE entfernt in New Bhopal Wohnenden. Einige der Initiatoren und Mitarbeiter bestritten später, daß die Auswahl der Patienten rein zufällig erfolgt war. Der Bericht ist erhältlich über

MAGRIK RAHAT AUR PUNARVAS COMMITTEE
(NRAPC)
34, Ashiana, Kohefiza
Bhopal 462 001, MP, India

5. URG-Berichte

In Gesprächen mit Angestellten und Arbeitern von UNION CARBIDE, Bhopal, erstellte die gewerkschaftsnahe Organisation UNION RESEARCH GROUP (URG), die indischen Arbeitnehmern wissenschaftliche Unterstützung anbietet, mehrere detaillierte Berichte zum Ablauf der Katastrophe und ihrer Vorgeschichte.

Anschrift: UNION RESEARCH GROUP (URG)
1347, 17/B Maharashtra Housing Board Colony
Magathane, Borivli East
Bombay 400 066, India

Literaturverzeichnis

1. ALDRIDGE, W.N., T.A. CONNORS: Chemical accidents and toxicology. *Human Toxicol.*, 4(1985), 477-479
2. ANDERSEN, M., M.-L. BINDERUP, P. KIEL, H. LARSEN, J. MIXILD: Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand. J. Work Environ. Health*, 6(1980), 221-226
3. ANDERSSON, N., K.M. MUIR, V. MEHRA: Bhopal eye. *The Lancet* II, Dec. 22/29 (1984), 1481
4. ANDRAESEN, N.C.: Posttraumatic Stress Disorder. In: KAPLAN, H., A. FREEDMAN, B. SADOCK: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, III. Vol 2, 1517-1525, William & Wilkins, Baltimore, 1980
5. AROSSA, W., S. SPINACI, R. TESTI: Salbutamol plus beclomethasone dipropionat versus theophylline for the prevention of methacholine-induced brochospasm in patients with chronic bronchitis. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.*, 23(1985), 565-568
6. ASTRUP, P., D. TROLLE, H.M. OLSEN, K. KJELDSEN: Effect of moderate carbon-monoxide exposure on feta development. *The Lancet* II, Dec. 9 (1972), 1220-1222
7. AXFORD, A.T., C.B. MCKERROW, A.P. JONES, P.M. LE QUESNE: Accidental exposure to isocyanate fumes in a group of firemen. *Br. J. Ind. Med.*, 33(1976), 65-71
8. BACHMANN, K., M. VALENTOVIC, R. SHAPIRO: A possible role for cyanate in the albumin binding defekt in uremia. *Biochem. Pharm.* 29(1980), 1598-1601
9. BACHMANN, K., M. VALENTOVIC, R. SHAPIRO: Contribution of cyanate to the albumin binding defekt of uremia. *Biochem. Pharm.*, 30(1981), 1059-1063
10. BACHMANN, K., R. SHAPIRO, R.B. FORNEY, jr: Warfarin binding to plasma of workers exposed to toluene diisocyanate. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.*, 20(1982), 47-50
11. BALLANTYNE, B., J.E. BRIGHT, P. WILLIAMS: The post-mortem rate of transformation of cyanide. *Forensic Science*, 3(1974), 71-76
12. BAUMEISTER, R.G.H., H. SCHIEVELBEIN, G. ZICKGRAF-RÜDEL: Toxicological and clinical aspects of cyanide metabolism. *Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.)*, 25(1975), 1056-1064

13. BAUR, X.: Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 71(1983), 197-205
14. BAUR, X., M. DEWAIR, H. RÖMMELT (1): Acute airway obstruction followed by hypersensitivity pneumonitis in an isocyanate (MDI) worker. *J. Occup. Med.*, 26(1984), 285-287
15. BAUR, X., M. DEWAIR, G. FRUHMANN (2): Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73(1984), 610-618
16. BELL, J.A., H.J.F. HODGSON: Coma after cardiac arrest. *Brain*, 97(1974), 361-372
17. BENERJI, D.: An epidemiological and sociological study of the Bhopal Tragedy. *Medico Friend Circle Bull.*, 114(1985), 3-4
18. BENTON, C.O., F.P. CALHOUN: The ocular effects of methyl alcohol poisoning. Report of a catastrophe involving 320 persons. *Am. J. Ophthalmol.*, 36(1953), 1677-1685
19. BERGHOFF, R.S.: The more common gases, their effect on the respiratory tract. Observation on two thousand cases. *Arch. Int. Med.*, 24(1919), 679-684
20. BERNSTEIN, L.: Isocyanate-induced pulmonary disease: a current perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70(1982), 24-31
21. BESWICK, H.T., J.J. HARDING: Conformational changes induced in bovine lens α -crystallin by carbamylation. Relevance to cataract. *Biochem. J.*, 223(1984), 221-227
22. BITTERSÖHL, G., H. HEBERER. Zur Toxizität von aliphatischen Aminen. *Z. Ges. Hyg.*, 24(1978), 529-534
23. BLAKE, P.G., S. IJADI-MAGHSOODI: Kinetics and mechanism of the thermal decomposition of methyl isocyanate. *Int. J. Chem. Kin.*, 14(1982), 945-952
24. BONDY, S.C.: Especial considerations for neurotoxicological research. *Crit. Rev. Toxicol.* 14(1985), 381
25. BONSALL, J.L.: Survival without sequelae following exposure to 500 mg/m³ hydrogen cyanide. *Human Toxicol.* 3(1984), 57-60
- a) BRAND, P.: Der Einfluß einer lokalen inhalativen Dexamethasonisonikotinatherapie auf toxische Lungenödeme nach Phosgen-Vergiftung. Dissertation 1971, Medizinische Fakultät der Universität Würzburg

26. BURSTEIN, A.: Treatment of post-traumatic stress disorder with imipramin. *Psychosomatics*, 25(1984), 681-687
27. BYERS, R.K., A.B. BERGMANN, M.C. JOSEPH: Steroid myopathy Report of 5 cases during treatment of rheumatic fever. *Pediatrics*, 29(1962), 26
28. CALDWELL, D.F.: Stillbirths from adrenal demedullated mice subjected to chronic stress throughout gestation. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 10(1962), 471
29. CAMNER, P.: Klinische Aspekte der Lungen clearance. *Atemw.-Lungenkrkh.*, 10(1984), 237-241
30. CERVOS-NAVARRO, J., H. SCHNEIDER: *Pathologie des Nervensystems I*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980
31. CHALLIS, B.C., J.A. CHALLIS: Biological properties of N-nitrosamines. In: PATAI, S.: *The chemistry of amino-nitroso and nitro compounds and their derivatives*. Suppl. F., John Wileys & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1982, 1199-1223
32. CHANDRA, H.: Urine and blood thiocyanate estimation. Office of the director of Medicolegal Institute, Government of Madhya Pradesh, 1985, unpublished
33. CHARLES, J., A. BERNSTEIN, B. JONES, D.J. JONES, J.H. EDWARDS, R.M.E. SEAL, A. SEATON: Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax*, 31(1976), 127-136
34. CHRISTEN, H.R.: *Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie*, 4. Aufl., Diesterweg-Salle, Frankfurt/Main, 1973, 647
35. CHARAN, N.B., C.G. MYERS, S. LAKSHINARAYAN, T.M. SPENCER: Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119(1979), 555-560
36. CLARKE, R.: *Stumme Waffen*. Chemische und biologische Kriegsführung. Paul Szolnay Verlag, Wien, 1969
37. CLIFF, J., A. MARTELLI, A. MOLIN, H. ROSLING: Mantakassa: an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 1. Epidemiology and clinical and laboratory findings in patients. *Bull. World Health Org.*, 62(1984), 477-484
38. COHEN, D., S.F. ARAI, J.D. BRAIN: Smoking impairs longterm dust clearance from the lungs. *Science*, 204(1979), 514-517

39. COHEN, S., E. OPPENHEIMER: Biological formation and reactions of cyanates. In: PATAL, S.: The chemistry of cyanates and their derivatives. John Wileys & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1977, 923-967
40. CURRY, A.S., D.E. PRICE, E.R. RUTTER: The production of cyanide in post mortem material. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 25(1967), 339-344
41. DARMADY, E.M.: Renal pathology. A.G. McIver, London, Boston, 1980, 198-223
42. DAUNDERER, M.: Kohlenmonoxid und Blausäure im Tabakrauch. *Dtsch. Apoth. Zeit.*, 123(1983), 14
43. DAUNDERER, M.: Humanitäre Hilfe in Katastrophenfällen, hier: Giftgaskatastrophe in Bhopal, Indien. Erfahrungsbericht an Auswärtiges Amt der Bundesrepublik Deutschland, Bonn 1984, unveröffentlicht
44. DAUNDERER, M. (1): Erfahrungen eines Toxikologen in Bhopal. *Münch. Med. Wschr.*, 127(1985), 94-95
45. DAUNDERER, M. (2): Konsequenzen aus den Fehlern in Bhopal. *Münch. Med. Wschr.*, 127,20 (1985), 18-19
46. DENSEN, P.M., B. DAVIDOW, H.E. BASS, E.W. JONES: A chemical test for smoking exposure. *Arch. Environ. Health*, 14(1967), 865-874
47. DEWAIR, M.A., X. BAUR: Studies on antigens useful for detection of IgE antibodies in isocyanate-sensitized workers. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 20(1982), 337-340
48. DEWAIR, M.A., X. BAUR, R. MAUERMEYER: Inhibition of acetylcholinesterase by diisocyanates in its spontaneous reactivation. *Int. Arch. Occ. Environ. Health*, 52(1983), 257-261
49. DILLER, W., R.F. BILLS, G. KIMMERLE, F. HUTH: Die Frühphase der Phosgenvergiftung im lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen, röntgenologischen und klinischen Bild. *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 348(1969), 230-248
50. DILLER, W.F.: Klinik und Pathologie der Phosgenvergiftung. *Pneumologie*, 150(1974), 139-148
51. DILLER, W.F.: Zur Therapie von Lungenreizstoff-Vergiftungen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.*, 13(1978), 233-236

52. DILLER, W.F., F. SCHNELLBÄCHER, E. WÜSTEFELD: Pulmonale Spätfolgen nach Phosgenvergiftung bzw. inhalations-toxischem Lungenödem. Zbl. Arbeitsmed., 18(1979), 5-16
53. DILLER, W.F.: Phosgen-Vergiftung. Dtsch. Ärzteblatt, 79(1982), 67-70
54. DILLER, W.F., R. ZANTE: Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Phosgen-Einwirkung auf Mensch und Tier. Zbl. Arbeitsmed., 32(1982), 360-368
55. DILLER, W.F.: Das toxische Lungenödem. Atemw.-Lungen-krkh., 10(1984), 215-218
56. DILLER, W.F.: Anmerkungen zum Unglück in Bhopal. Dtsch. med. Wschr., 110(1985), 1749-1751
57. DOERR, W., G. SEIFERT: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 16/II., Pathologie der Lunge, Springer Verlag, Berlin, 1983, 819-855
58. DOHMEIER, H.J., E. JANSON: Zum Töten von Fliegen und Menschen. Dioxin - Das Gift von Seveso und Vietnam und wie wir täglich damit in Berührung kommen. Rowohlt Taschenbuch Verlag, Nr. 5132, Hamburg, 1983
59. DUGARD, P.H., S.J. MAWDSLEY: Percutaneous absorption of cyanide from aqueous sodium cyanide. Abstracts, 7th annual meeting, Society of Toxicology, San Francisco, 1978, 264
60. DUKE-ELDER, S., J.H. DOBREE: Diseases of the retina. In: DUKE-ELDER, S.: System of Ophtalmology. Vol 10, Henry Kimpton, London, 1967, 53-58
61. EGEKEZE, J.O., F.W. OEHME: Cyanide and their toxicity: a literature review. Vet. Quart., 2(1980), 104-114
62. EHRLICHER, H.: Klinik und Pathologie der Diisozyanat-vergiftungen. Pneumologie, 150(1974), 161-169
63. EKLAVYA: Bhopal - A peoples view of death, their right to know and live. Eklavya, Arera Colony, E1/208, Bhopal, 1985
64. ERIKSON, K.: Loss of communality at Buffalo Creek. Am. J. Psychiatry, 133(1976), 302-305
65. FLURY, F., W. HEUBNER: Über Wirkung und Entgiftung einge-atmeter Blausäure. Biochem. Zeitschr., 95(1919), 249-256
66. FORCHE, G., G. ZENKER: Influence of drug therapy on bronchial hyperreactivity. Int. J. Clin. Pharm. Ter. Toxicol., 23(1985), 320-322

67. FRANCIS, R.S.: Adrenocortical function during high-dose beclomethasone aerosol therapy. *Clin. Allergy*, 14(1984), 49-53
68. FRIEBEL, H.; H. LÜCHTRATH: Zur Wirkung von Toluylendi-isozyanat (Desmodur T) auf die Atemwege. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 227(1955), 93-110
69. FRIEDBERG, K.D.: Antidote bei Blausäurevergiftungen. *Achr. Toxikol.*, 24(1968), 41-48
70. FRUHMANN, G.; B. JAHN: Vorkommen und Behandlung des Lungenödems nach Inhalation von Reizgasen. *Med. Klin.*, 69(1974), 22-26
71. GALEA, M.: Fatal sulfur dioxide inhalation. *Canad. Med. Ass. J.*, 91(1964), 345-347
72. GERARD, R.W.: Recent research on respiratory irritants. In: ANDREWS, E.C.: *Advances in military medicine*. Bd. 2, Little & Brown, Boston, 1948, 565-587
73. GILCHRIST, H.L.; P.B. MATZ: The residual effects of warfare gases: The use of phosgene gas, with report of cases. *Med. Bull. Vet. Admin.*, 10(1933), 1-36
74. GILLO, L.: Chloroforme. *Ann. Chim.*, 11(1939), 303
75. GINSBURG, R.; J. ROMANO: Carbon monoxide encephalopathy: Need for appropriate treatment. *Am. J. Psychiatry*, 133(1976), 317-320
76. GOECKENJAN, G.: Systematik und Häufigkeit der toxischen Lungenerkrankungen aus klinischer Sicht. *Atemw.-Lungenkrhk.*, 10(1984), 201-204
77. GOENECHEA, S.: Cyanidverluste bei Aufbewahrung von Blutproben. *Z. Rechtsmed.*, 88(1982), 97-101
78. GOFFMAN, T.; H.C. MAGUIRE: Cutaneous toxicity of liquefied methylamine gas. *Contact dermat.*, 6(1980), 140-141
79. GOSINK, B.B.; P.J. FRIEDMAN, A.A. LIEBOW: Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am. J. Radiology*, 117(1973), 816-832
80. GOVERNMENT OF MADHYA PRADESH: Bhopal poison gas disaster - a chronology of events. Government of Madhya Pradesh, Bhopal, 1985
81. GRAHAM, D.L.; D. LAMAN, J. THEODORE, E.D. ROBIN: Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. *Arch. Intern. Med.*, 137(1977), 1051-1055
82. GRANT, M.W.: *Toxicology of the eye*. 2nd ed., Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1974

83. GUGGENHEIM, M.: Die biogenen Armine. Karger, Basel, New York, 1951, 68-87
84. GUIDOTTI, I.L.: The higher oxides of nitrogen: Inhalation toxicology. Environ. Res., 15(1978), 443-472
85. HALL, J.W.; W.J. JOHNSON, F.T. MAHER, J.C. MAHER: Immediate and longterm prognosis in acute renal failure. Ann. Int. Med., 73(1970), 515-521
86. HARDY, H.L.; W. McK. JEFFRIES, M.M. WASSERMAN, W.R. WADDELL: Thiocyanate effect following industrial cyanide exposure. New Eng. J. Med., 242(1950), 968-972
87. HARRIS, S.K.; R.C. BONE, W.E. RUTH: Gastrointestinal hemorrhage in patients in a respiratory intensive care unit. Chest Dis. Index, 72(1977), 301-304
88. HARTMANN, A.: Die medikamentöse Behandlung des Hirn-ödems. Nervenarzt, 54(1983), 277-293
89. HASLAM, P.L.: Bronchoalveolar Lavage. Sem. Respir. Med., 6(1984), 55
90. HAWES, J.B.: Diagnostic Pitfalls. The late effects of gassing vs. tuberculosis. Boston Med. Surg. J., 185(1921), 1-4
91. HEMMINKI, K.; O. AXELSON, M.-L. NIEMI, G. AHLBORG: Assessment of methods and results of reproductive occupational epidemiology: spontaneous abortions and malformations in the offspring of working women. Am. J. Ind. Med., 4(1983), 293-307
92. HENDERSON, R.F.; A.H. REBAR, D.B. DeNICOLA, T.R. HENDERSON, E.G. DAMON: The use of pulmonary washings as a probe to detect lung injury. Chest, 80(1981), Suppl., 12s-15s
93. HENDERSON, R.F.; J.M. BENSON, F.F. HAHN, C.H. HOBBS, R.K. JONES, J.L. MAUDERLY, R.O. McCLELLAN, J.A. PICKRELL: New approaches for the evaluation of pulmonary toxicity: bronchoalveolar lavage fluid analysis. Fund. Appl. Toxicol., 5(1985), 451-458
94. HENSCHLER, D.; W. ASSMANN, K.-O. MEYER: Zur Toxikologie der Toluylendiisozyanate. Arch. Toxicol., 19(1962), 364-387
95. HENSCHLER, D.: Wichtige Gifte und Vergiftungen. In: FORTH, W.; D. HENSCHLER, W. RUMMEL: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 3. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 1980

96. HENSCHLER, D.: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 10. Lieferung, Verlag Chemie, Weinheim, 1984
97. HERBST, A.L., P. COLE, T. COLTON, S.J. ROBBY, R.E. SCULLY: Age-incidence and risk of diethylestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 128(1977), 43
98. HERZOG, H., A. PLETSCHER: Die Wirkung von industriellen Reizgasen auf die Bronchialschleimhaut des Menschen. *Schwz. Med. Wschr.*, 20(1955), 477-481
99. HERZOG, H.: Erkrankungen der Lunge und der Pleura. In: GROSS, R., P. SCHÖLMERICH: Lehrbuch der inneren Medizin. 6. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1982
100. HEYCK, H. Muskelkrankheiten. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978
101. HILL, L.M., F. KLEINBERG: Effects of drugs and chemicals on the fetus and newborn (first of two parts). *Mayo Clin. Proc.*, 59(1984), 707-716
102. HOIBERG, A., Cmdr. B.G. McCAUGHEY: The traumatic after-effects of collision at sea. *Am. J. Psychiatry*, 141(1984), 70-73
103. HOLLEMAN, A.F., E. WIBERG: Lehrbug der anorganischen Chemie. 80. Aufl., Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1971
104. HOLLMANN, W., H. EHRENBURG: Atemgymnastik bei Lungenerkrankungen. In: KNIPPING, H.W., H. RINK: Klinik der Lungenerkrankungen. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1964
105. HULME, A., R. COOPER: The effects of head position and jugular vein compression (JVC) on intracranial pressure. In: BEKS, J.W.F., D.A. BOSCH, M. BROCK: Intracranial pressure. III., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976, 259-263
106. HUHLE, R.: Der Schock von Bhopal. *Blätter des iz3w*, 123(1985), Februar, 3-6
107. ICMR (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH): The Bhopal Disaster - current status (the first nine days) and programme of research. ICMR, New Delhi, 1984
108. ICMR (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH): Projectisation of ICMR supported research at Gandhi Medical College, Bhopal, and collaborating institutes. ICMR, New Delhi, 1985
109. ISLAM, M.S., E. VASTAG, W.T. ULMER: Sulfur-dioxide induced bronchial hyperreactivity against acetylcholin. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 29(1972), 221-232

110. JACOBSON, I.: Differential diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138(1980), 1006-1011
111. JANDER, G., E. BLASIUS: Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie. 10. Aufl., Hirzel Verlag, Stuttgart, 1973, 222
112. JONES, P.W.: Hyperventilation in the management of cerebral oedema. *Intensive Care Med.*, 7(1981), 205-207
113. JÖRG, J.: Neurologische Allgemein- und Intensivtherapie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985
114. KAISER, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis. 7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977
115. KAMAT, S.R., A.A. MAHASHUR, A.K.B. TIWARI, P.V. POTDAR, M. GAUR, V.P. KOLHATKAR, P. VAIDYA, D. PARMAR, R. RUPWATE, T.S. CHATTERJEE, K. JAIN, M.D. KELKAR, S.G. KINARE: Early observations on pulmonary changes and clinical morbidity due to the isocyanate gas leak at Bhopal. *J. Postgrad. Med.*, 31(1985), 63-72
116. KAROL, M.H.: Survey of industrial workers for antibodies to toluene diisocyanate. *J. occup. Med.*, 23(1981), 741-747
117. KAY, A.B.: Basic mechanisms in allergic asthma. In: CLARK, T.J.H., N. MYGIND, O. SELROOS: Treatment in allergic airway diseases. Munksgaard, Copenhagen, 1982
118. KENTNER, M., H. VALENTIN: Kardiopulmonale Insuffizienz-kriterien. *Zbl. Arbeitsmed.*, 32(1982), 268-282
119. KFOGH, B.A., R.G. CRYSTAL: Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders. *Thorax*, 37(1982), 1-10
120. KHERA, K.S.: Maternal toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. *Teratology*, 31(1985), 129-153
121. KILGER, R.: "Union Carbide" legt Untersuchungsbericht vor. *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, 33(1985), 590-591
122. KIMMERLE, G., A. EBEN: Zur Toxizität von Methylisocyanat und dessen quantitativer Bestimmung in der Luft. *Arch. Toxikol.*, 20(1964), 235-241
123. KIMMERLE, G., W.F. DILLER: Röntgenologische und hämatologische Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennbarkeit des Lungenödems nach Phosgeninhalation. *Zbl. Arbeitsmed.*, 18(1979), 3-9

124. KINZLE, J.D., R.H. FREDRICKSON, R. BEN, J. FLECK, W. KARLS: Posttraumatic Stress Disorder among survivors of cambodian concentration camps. *Am. J. Psychiatry*, 114(1984), 645-650
125. KLATZO, I.: Brain oedema following brain ischaemia and the influence of therapy. *Br. J. Anaesth.*, 57(1985), 18-22
126. KLEIN, D.F., C.M. ZITRIN, M.G. WOERNER: Treatment of phobias. Behavior therapy and supportive psychotherapy: are there any specific ingredients? *Arch. Gen. Psychiatry*, 40(1983), 139-145
127. KLIMMER, O.R.: Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Abriß einer Toxikologie und Therapie von Vergiftungen. 2. Aufl., Hundt Verlag, Hattingen, 1971
128. KOCH, F., G. MEHLHORN, R. Kliche, R. LANG: Untersuchungen zur aerogenen Intoxikation bei Ratten durch Methylamine. *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.*, 29(1980), 463-474
129. KOCHAR, M.: Etiology of pelvic infections treated by the gynecologic service of the Kasturba Hospital, Delhi, India. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138(1980), 872-874
130. KOCHENOUR, N.K.: Lactation suppression. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 23(1980), 1045-1059
131. KÖHLER, H.: Notfälle. In: WOLFF, H.P., T.R. WEIHRAUCH: *Internistische Therapie* 1984. 5. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1984
132. KONIECZNY, L., J. RYBARSKA, K. BOBRZECKA, M. WAZEWSKA, J. BOGDAL: The use of thiosulfate to increase polymerisation of IgM subunits. *Clin. Chim. Acta.*, 63(1975), 181-187
133. KRESSE, H., D. HOLTFRERICH: Thiosulfate-mediated increase of arylsulfatase activities in multiple sulfatase deficiency disorder fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 97(1980), 41-48
134. KÜHN, R., K. BIRETT: Merkblätter gefährliche Arbeitsstoffe. Blatt Nr. C72, Cyanurchlorid. 11. Erg. Lfg., Ecomed., Landsberg, 1980
135. KURT, T.L: Vergiftungen durch Kohlenmonoxid, Cyanwasserstoff und Schwefelwasserstoff. *Atemw.-Lungenkrkh.*, 11(1985), 135-137
136. LAQUEUR, E., R. MAGNUS: Über Kampfgasvergiftungen. *Zeitschr. Ges. Expo. Med.*, 13(1921), 16-179

137. LAURELL, C.B., B. LUNDH, B. NOSSLIN: Angewandte klinische Chemie. Bratt-Institut für Neues Lernen, Lund, Schweden, 1980
138. LEE, C.K.: Methylisocyanate as an anitsickling agent and its reaction with hemoglobin S. J. Biol. Chem., 251(1976), 6226-6231
139. LEE, C.K., Q.H. GIBSON: Allosteric Properties of carbamylated hemoglobins. J. Biol. Chem., 256(1981), 4570-4577
140. LEE, M.Y., D.A. UVELLI, L.C.Y. AGODDA, B.H. SCRIBNER, C.A. FINCH, A.L. BABB: Clinical studies of a continous extracorporal cyanate treatment system for patients with sickle cell disease. J. Lab. Clin. Med., 100(1982), 334-344
141. LEONG, J.K., R.W. GRADY, J. HERBERT, J.H. GRAZIANO, A. CERAMI, M. JUDGE, D. QUARTERMAIN: Pharmacology of cyanate. III. Effects on the central nervous system. J. Pharm. Exp. Ther., 191(1974), 60-67
142. LEDPOLD, R.L., H. DILLON: Psycho-anatomy of a disaster: a long term study of posttraumatic neuroses in survivors of a marine explosion. Am. J. Psychiatry, 119(1963), 913-921
143. LE QUESNE, P.M., A.T. AXFORD, C.B. MCKERROW, A.P. JONES: Neurological complications after a single servere exposure to toluene diisocyanate. Br. J. Ind. Med., 33(1976), 72-78
144. LEVINE, R.J., J.M. SYMONS, S.A. BALOUGH, T.H. MILBY, M.D. WHORTON: A method for monitoring the fertility of workers. J. Occup. Med., 23(1981), 183-188
145. LEZAK, M.D.: Neuropsychological assessment. 2nd ed., Oxford University Press, New York, Oxford, 1983
146. LINDSTRÖM, K.: Changes in psychological performances of solvent-poisoned and solvent-exposed workers. Am. J. Ind. Med., 1(1980), 69-84
147. LINKLATER, J.P.T.: Beclomethasone aerosol in treatment of non-specific pulmonary fibrosis. Br. Med. J., Nr. 5920 (1974), 672
148. LONGO, L.D.: Environmental pollution and pregnancy: risks and uncertainties for the fetus and infant. Am. J. Obstet. Gynecol., 137(1980), 162-173
149. LUNDQUIST, P., J. MARTENSSON, B. SÖRBO, S. ÖHMAN: Method for determining thiocyanate in serum and urine. Clin. Chem., 25(1979), 678-681

150. MACTUTUS, C.F., L.D. FECHTER: Prenatal exposure to carbon monoxide: learning and memory deficits. *Science*, 223(1984), 409-4011
151. MACTUTUS, C.F., L.D. FECHTER: Moderate prenatal carbon monoxide exposure produces persistent, and apparently permanent, memory deficits in rats. *Teratology*, 31(1985), 1-12
152. MAHLICH, J.: Akutes Lungenödem nach unterschwelliger Reizgasintoxikation bei vorbestehender Kardiomyopathie. *Pneumologie*, 150(1974), 199-205
153. MALY, U.: Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung auf toxische Lungenödeme. *Med. Diss., Univ. Würzburg*, 1970
154. MANNING, J.M.: Preparation of hemoglobin carbamylated at specific NH₂-terminal residues. *Meth. Enzymol.*, 76(1981), 159-167
155. MARDH, P.-A., L. WESTROM: Factors that might influence the outcome of studies on the aetiology and epidemiology of acute pelvic inflammatory disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 19 Suppl. (1984), 73-86
156. MARSHALL, L.F., R.W. SMITH, H.M. SHARPIRO: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J. Neurosurg.*, 50(1979), 26-30
- a) MATA, L.J.: Malnutrition-infection interactions in the tropics. *Am. J. Trop. Med. Hygiene*, 24(1975), 564-574
157. McAULEY, F., D.S. REIVE: Rapid quantitation of cyanide in blood by gas chromatography. *J. Anal. Toxicol.*, 7(1983), 213-215
158. McKAY, R.T., S.M. BROOKS, C. JOHNSON: Isocyanate-induced abnormality of beta-adrenergic receptor function. *Chest*, 80(1981) Suppl., 61s-63s
159. MEDICAL MANUAL OF CHEMICAL WARFARE. Chemical Publishing Company, New York, 1942
160. MEIER-SYDOW, J., M. RUST, H. KRONENBERGER, C. THIEL, M. AMTHOR, H. RIEMANN: Long-term follow-up of lung function parameters in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with prednisone and Azathioprin or D-Penicillamine. *Prax. Pneumol.*, 33(1979), 680-688
161. MILLER, J.F., W. WILLIAMSON, J. GLUE, Y.B. GORDON, J.G. GRUDZINKAS, A. SYKES: Fetal loss after implantation. *The Lancet* II, 1980, Sept. 13, 554-556

162. MILLER, R.K.: Perinatal Toxicology: Its recognition and fundamentals. *Am. J. Ind. Med.*, 4(1983), 205-244
163. MODLIN, H.C.: The postaccident anxiety syndrome: psychosocial aspects. *Am. J. Psychiatry*, 123(1967), 1008-1012
164. MOESCHLIN, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980
165. MORAN, T.J., H.R. HELLSTROM: Bronchiolitis obliterans. *Arch. Path.*, 66(1958), 691-707
166. MOREL, C., M. GENDRE, M.J.-C. LIMASSET, A. CAVIGNEAUX, M.J.-C. PROTOIS: Isocyanate de méthyle. *Cah. Not. Coc.*, 104(1981), 451-454
167. MORISHIMA, H.O., H. PEDERSEN, M. FINSTER: The influence of maternal psychological stress on the fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 131(1978), 286-290
168. MOSSBERG, B., B.A. AFZELIUS, R. ELIASSON, P. CAMNER: On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scand. J. Respir. Dis.*, 59(1978), 55-65
169. MUHAR, F., A. RABER: Wirkungen von Nitrosegasen auf die Lunge. *Pneumologie*, 150(1974), 113-129
170. MYERS, R.E.: A unitary theory of causation of anoxic and hypoxic brain pathology: In: FAHN, S., J.N. DAVIS, L.P. ROWLAND: *Advances in Neurology*, Bd. 26, Raven Press, New York, 1979, 195-214
171. MYERS, R.A.M.: Carbon monoxide poisoning. *J. Emerg. Med.*, (1984), 245-248
172. MYREN, J.: Gastric erosions: In: DOMSCHKE, W., K. WORMSLEY: *Magen und Magenkrankheiten*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981, 244-253
173. NARTEY, F.: Cyanogenesis in tropical feeds and foodstuffs. In: VENNESLAND, B., E.E. CONN, C.J. KNOWLES, J. WESTLEY, F. WISSING: *Cyanide in biology*. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, 1981, 115-132
174. NEWMAN, C.J.: Children of disaster: Clinical observations at Buffalo Creek. *Am. J. Psychiatry*, 133(1976), 306-312
175. NEWTON, M., N.R. NEWTON: The let down reflex in human lactation. *J. Pediatr.*, 33(1943), 698-704

176. NEWTON, R.W.; P.A.C. WEBSTER, P.S. BINU, N. MASKREY, A.B. PHILLIPS: Psychosocial stress in pregnancy and its relation to the onset of premature labour. Br. Med. J., Nr. 6187 (1979), 411-413
177. NGOGANG, J., E. EBEN-MOUSSI, A. RAISONNIER: Le thiocyanate salivaire urinaire et plasmatique des fumeurs et des non-fumeurs. Path. Biol., 31(1983), 155-160
178. NIEMANN, R.: Psychosyndrome und Polyneuropathien infolge Vergiftungen durch Erstickungsgase, Lösungsmittel und Pestizide. Zbl. Arbeitsmed., 33(1983), 146-155
179. NIOSH (NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH): Occupational health guideline for methyl isocyanate. US Department of Health and Human Services and US Department of Labor, 1978
180. NOLTE, D.: Die akute Bronchokonstriktion als Reaktion auf Umweltfaktoren. Pneumologie, 148(1973), 187
181. NOLTE, D.: Das hyperreaktive Bronchialsystem. Pathophysiologie und therapeutische Möglichkeiten. Fortschr. Med., 101(1983), 1065-1112
182. O'BRIAN, I.M.; M.G. HARRIES, P.S. BURGE, J. PEPYS: Toluene diisocyanate-induced asthma. I. Reactions to TOI, MDI, HDI, and histamine. Clin. Allergy, 9(1979), 1
183. DETTEL, H.: 4. Toxikologie (Cyanursäure). In: BARTHOLOME, E.: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie. 4. Aufl., Bd. 9, Verlag Chemie, Weinheim, 1975, 653
184. OIMOMI, M.; K. ISHIKAWA, T. KAWASAKI, S. KUBOTA, Y. YOSHIMURA, S. BABA: Carbamylation of hemoglobin in renal failure and clinical aspects. Metabolism, 33(1984), 999-1002
185. OLIVER, J.; M. McDOWELL, A. TRACY: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. J. Clin. Invest., 30(1951), 1307-1351
186. OREHEK, J.; J.P. MASSARI, P. GAYBARD, C. GRIMAUD, J. CHARPIN: Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. J. Clin. Invest., 57(1976), 301-307
187. PAGE, E.; C. VILLEE, D. VILLEE: Human reproduction: Essentials of reproductive and perinatal medicine. WB Saunders, Philadelphia, 1981
188. PANDE, J.N.: Interrelationship between lung volume, expiratory flow, and lung transfer factor in fibrosing alveolitis. Thorax, 36(1981), 858-862

189. PEREZ-GAY, B.: Fluor vaginalis et cervicis aus psychosomatischer Sicht. In: PRILL, H.J., O. LANGEN: Der psychosomatische Weg zur gynäkologischen Praxis. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1983, 186-191
190. PERRI, G., M. GIOVANNINI, E. SPADA: Salbutamol plus beclomethasone dipropionate (Ventolin Flog) vs. fenoterol (Dosberotec) in chronic obstructive lung disease therapeutic strategy: a 4-week clinical trial. Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol., 23(1985), 274-278
191. PETRY, H.: Vergiftungen durch Reizgase. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed., 15(1980), 45
192. PETTRIGREW, A.R., G.S. FELL. Microdiffusion method for estimation of cyanide in whole blood and its application to the study of conversion of cyanide to thiocyanate. Clin. Chem., 19(1973), 466-471
193. PFISTER, R.R.: Chemical injuries of the eye. Ophthalmology, 90(1983), 1246-1253
194. POSER, E.: The emergency therapy of burns of the eye. Illinois Med. J., 163(1983), 186-187
195. QUADBECK, G., G. ULE: Gase. In: BERLET H., H. NOETZEL, G. QUADBECK, W. SCHLOTE, H.P. SCHMITT, G. ULE: Pathologie des Nervensystems. II. Entwicklungsstörungen. Chemische und physikalische Krankheitsursachen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1983
196. RAMALINGASWAMI, V.: Medical research problems in Bhopal. ICRM (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH), New Delhi, 1985
197. REICHEL, G.: Obstruktive Atemwegserkrankungen aus chemisch irritativer und toxischer Ursache. Atemw.-Lungenkrkh., 10(1984), 457-462
198. REIN, M., F.W. SCHMIDT-MARTENS: Behandlung von Verätzungen. Klin. Mbl. Augenheilk., 181(1982), 1-9
199. RENOVANZ, H.-D.: Glukokortikosteroid-Aerosole insbesondere bei inhalativen Noxen. Therapiewoche, 26(1976), 6992-7000
200. RICHTER, D.: Die Adnexitis aus psychosomatischer Sicht. In: PRILL, H.J., O. LANGEN: Der psychosomatische Weg zur gynäkologischen Praxis. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1983, 168-177
201. SALEM, H., D.M. AVIADO: Inhalation of sulfur dioxide. Arch. Environ. Health, 2(1961), 56-62
202. SANDALL, T.E.: The later effects of gas poisoning. The Lancet, 1922, Oct. 21, 857-859

203. SCHEER, H.: Die Einbeziehung von Streitkräften im Katastrophenschutz. Zivilverteidig., Heft 2, 1985
204. SCHIRMEISTER, J.: Krankheiten der Niere. In: KÜHN, H.J., J. SCHIRMEISTER: Innere Medizin. 4. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, 894-895
205. SCHMAHL, K.: Klinik der Zinknebelvergiftung. Pneumologie, 150(1974), 161-169
206. SCHMID, K.O.: Zur Pathologie der Spätfolgen nach Inhalation nitroser Gase. Pneumologie, 150(1974), 133-137
207. SCHMIDT, O.P.: Häufige Fehler bei der Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen. Prax. Klin. Pneumol., 38(1984), 329-338
208. SCHOTTENFELD, R.S., M.R. CULLEN: Occupation-induced posttraumatic stress disorder. Am. J. Psychiatr. 142(1985), 198-202
209. SCHULZ, V., R. GROSS, T. PASCH, J. BUSSE, G. LOESCHEKE: Cyanide toxicity of sodium nitroprusside in the therapeutic use with and without sodium thiosulfate. Klin. Wschr., 60(1982), 1393-1400
210. SCHULZ, V.: Clinical Pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. Clin. Pharmacokin., 9(1984), 239-251
211. SEITH, U.: Therapeutische Maßnahmen bei der Lungenfibrose. Prax. Pneumol., 30(1976), 628-632
212. SEMPLE, P.D.A., G.H. BEASTALL, T.M. BROWN, K.W. STIRLING, R.J. MILLS, W.S. WATSON: Sex hormone suppression and sexual impotence in hypoxic pulmonary fibrosis. Thorax, 39(1984), 46
213. SEPPÄLÄINEN, A.M., K. LINDSTRÖM, T.M. MARTELIN: Neurophysiological and psychological picture of solvent poisoning. Am. J. Ind. Med., 1(1980), 31-42
214. SELECTA: Tagungsbericht. Selecta, 22(1980)4, 287
215. SHARMA, S.N.: Long term studies on the health effects of MIC exposure through community health clinics. Department of Preventive and Social Medicine, Gandhi Medical College, Bhopal, 1985
216. SHAW, C.-M., T. PAPAYANNAPOULOU, G. STAMATOYANNAPOULOU: Neuropathology of cyanate toxicity in Rhesus monkeys. Pharmacology, 12(1974), 166-176
217. SHUKLA, P.A.: Nutritional problems of India. Prentice-Hall of India, New Delhi, 1982

218. SIERLES, F.S., J.-J. CHEN, R.E. McFARLAND, M.A. TAYLOR: Posttraumatic stress disorder and concurrent psychiatric illness: a preliminary report. *Am. J. Psychiatry*, 140(1983), 1177-1179
219. SIMENHOFF, M.L.: Metabolism and toxicity of aliphatic amines. *Kidney Int.*, 7 Suppl. (1975), 314-317
220. SJÖBERG, B.: Thermal decomposition of chlorinated hydrocarbons. *Svensk kemisk tidskrift*, 64(1952), 63-79
221. SNASHALL, P.D.: Pulmonary oedema. *Br. J. Dis. Chest*, 74(1980), 2-22
222. SONNE, L.J., J.A. DAVIS: Increased exercised performance in patients with severe COPD following inspiratory restrictive training. *Chest*, 81(1982), 463-439
223. SPARKES, C.G.: Plasma cortisol levels in normal subjects after inhaled cortosteroids. *Postgrad. Med. J.*, September Suppl. (1974), 9-11
224. SRIRAMACHARI, S.: Pathology and clicinal toxicology of the Bhopal disaster. ICMR (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH), New Delhi, 1985
225. STERN, G.M.: From chaos to responsibility. *Am. J. Psychiatry*, 133(1976), 300-301
226. SUTCLIFFE, M.: An eyewitness in Bhopal. *Br. Med. J.*, 290(1985), 1883-1884
227. SYLVESTER, D.M., W.L. HAYTON, R.L. MORGAN, J.L. WAY: Effects of thiosulfate on cyanide pharmacokinetics in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 69(1983), 265-271
228. TED TSE, C.S., A.J. PESCE: Chemical characterisation of isocyanate-protein conjugates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51(1979), 39-46
229. TILLER, D.J., G.H. MUDGE: Pharmacologic agents used in the management of acute renal failure. *Kidney Int.*, 18(1980), 700-711
230. IITCHENER, J.L., F.T. KAPP: Family and character change at Buffalo Creek. *Am. J. Psychiatry*, 133(1976), 295-299
231. TUKIAINEN, E.T., P. HOLSTI, O. KORHOLA, M. VALLE: Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*, 38(1983), 349-355
232. TURNER-WARWICK, M., L. LEBOWITZ, B. BURROWS, A. JOHNSON: Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*, 35(1980), 496-499

233. ULMER, W.T.: Behandlungsmöglichkeiten und Behandlungserfolge bei Pneumokoniosen. Schweiz. Med. Wschr., 113(1983) Suppl. 15, 47-50
234. UNION CARBIDE: Methylisocyanate. F-41443A. Union Carbide Corp., New York, 1976
235. UNION CARBIDE (1): Bhopal methyl isocyanate incident investigation team report. Union Carbide Corp., Danbury, Connecticut, 1985
236. UNION CARBIDE (2): Concluding remarks - Warren Anderson. Press Conference march, 20, 1985, Tichy & Partner, München 1985
237. VALERIO, D.A., R.L. MILLER, J.R. INNES, K.D. CORTONY, A.J. PALLOTA, R.M. GUTTMACHER: Management of laboratory breeding colony of *Macaca mulatta*. Academic Press, New York, 1969
238. VEDDER, E.B.: The medical aspects of chemical warfare. Williams & Wilkins, Baltimore, 1925
239. VON NIEDING, G.: Klinik und Diagnose der durch Reizgase verursachten Atemwegserkrankungen. Atemw.-Lungenkrkh., 10(1984), 209-211
240. WÄCHTER, H.M.: Psychosomatische Aspekte des Stressulcus. In: BECKER, H.D.: Stressulcus. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1983
241. WAY, J.L.: Pharmacologic aspects of cyanide and its antagonism. In: VENNESLAND, B., E.E. CONN, C.J. KNOWLES, J. WESTLEY, F. WISSING: Cyanide in biology. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, 1981, 29-49
242. WEGER, N.: Therapie der Blausäurevergiftung. Med. Mschr. 23(1969), 436-440
243. WESTLEY, J.: Rhodanese and the sulfane pool. In: JACOBY, W.B.: Enzymatic basis of detoxication. II. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, 1980, 245-262
244. WESTLEY, J. (1): Thiosulfate: Cyanide Sulfurtransferase (Rhodanese). Methods in enzymol., 77(1981), 285-291
245. WESTLEY, J. (2): Cyanide and sulfane sulfur. In: VENNESLAND, B., E.E. CONN, C.J. KNOWLES, J. WESTLEY, F. WISSING: Cyanide in biology. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, 1981
246. WILKINSON, C.B.: Aftermath of a disaster: The collapse of the Hyatt Regency Hotel skywalks. Am. J. Psychiatry, 140(1983), 1134-1139

247. WILCOX, A.J., A.E. TRELOAR, D.P. SANDLER: Spontaneous abortion over time: Comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. *Am. J. Epidemiol.*, 114(1981), 548-553
248. WILCOX, A.J., Surveillance of pregnancy loss in human populations. *Am. J. Ind. Med.*, 4(1983), 285-291
249. WOOD, J.L.: Biochemistry. In. NEWMAN, A.A.: Chemistry and biology of thiocyanic acid and its derivatives. Academic Press, London, 1975, 156-221
250. WORTH, H., H. STÖRIKO, G. GOECKENJAN, U. SCHMIDT: Zur Trainierbarkeit der Atemmuskeln bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Prax. Klin. Pneumol.*, 39(1985), 226-232
251. YOUNGS, D.D., N. REAME: Psychosomatic aspects of menstrual dysfunction. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 26(1983), 777-784

L E B E N S L A U F

- | | |
|---------------|---|
| 15. Juni 1955 | Geboren in Hamburg, evangelisch-lutherisch getauft, Vater Röntgenfacharzt, Mutter Übersetzerin |
| 1961 bis 1965 | Umzug nach Landsberg/Lech (Obb.); Besuch der Volksschule in Beuerbach, Kr. Landsberg/Lech |
| 1965 bis 1974 | Gymnasialzeit am Dominikus-Zimmermann-Gymnasium in Landsberg/Lech (mathematisch-naturwissenschaftl. Zweig) |
| 1974 | Abitur in Landsberg/Lech |
| ab 1974 | 4 Semester Chemiestudium (dipl.) an der LMU München |
| ab 1975 | Biologiestudium (dipl.); zunächst an der TU München, dann an der LMU München |
| 1977 bis 1978 | Gasthörer an der Hochschule für Film und Fernsehen in München (HFF), freier Mitarbeiter beim Bayerischen Rundfunk |
| ab 1979 | Medizinstudium; zunächst in Homburg/Saar (Saarbrücken), dann an der TU München und ab 1983 an der LMU München |
| 1980 bis 1981 | Elektronenmikroskopische Diplomarbeit in Biologie zu ultrastrukturellen Aspekten der Heilung artefizieller Wunden bei <i>Leucophaea maderae</i> (Prof. Dr. H. Bohn) |
| 1981 | Diplomhauptprüfung in Biologie mit den Schwerpunkten Zoologie, Mikrobiologie und Parasitologie |
| 1984 bis 1985 | Praktisches Jahr in Ingolstadt (Innere Medizin), Liestal (Kantonsspital Basel; Chirurgie) und München (Kl. Großhadern Anästhesie und Intensivmedizin) |
| 1986 | 3. Teil der Ärztlichen Prüfung in München |
| 1986 | Arbeit als Vorstandsvorsitzender der gemeinnützigen "Gesellschaft für medizinische Ausbildung e.V. - GMA" |

